

# ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТОТЫ

№ 1/2013

Журнал Ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений



НОВАЯ КНИГА

А.Е. ФЕДОТОВ

«ПРОИЗВОДСТВО СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

TECHNOLOGY OF CLEANLINESS  
The magazine of the Association of Engineers  
for Microcontamination Control  
(ASENMCO)



105094, Москва, Семеновский вал, д. 6/1  
Тел.: (495) 956-66-74, 956-33-34, факс: 956-15-72  
E-mail: gem@geagkm.ru или info@geagkm.ru

**WWW.geagkm.ru**

Система комплексного решения чистых помещений

GEA международный концерн является лидером в области комплексного обеспечения специальных требований, предъявляемых к чистым помещениям (в том числе - требований МЗ РФ). На группе заводов GEA производится вся линейка элементов для оборудования чистых помещений

### Система кондиционирования воздуха

- центральный кондиционер медицинского исполнения типа AT-plus (17 типоразмеров от 1500 до 200000 м<sup>3</sup>/час) панельно-каркасного типа со всеми необходимыми аксессуарами изготавливается всегда под заказ
- чиллер или компрессорно-конденсаторный агрегат для производства холода
- система автоматики

### Система трехступенчатой фильтрации

- первые две ступени - карманные фильтры типа MULTISAC (EU3-EU9) встроены в кондиционирующую установку
- третья ступень - HEPA/ULPA фильтры встроены непосредственно в потолок чистого помещения GEA с помощью воздухо-распределителей CGF

### Ограждающие конструкции чистых помещений

Номенклатура ограждающих конструкций GEA отвечает перечисленным требованиям и имеет широкий спектр:

- стеновые самонесущие сэндвич-панели из пенополиуретана или минеральной ваты (в зависимости от требуемой степени огнестойкости)
- двери (распашные, раздвижные, застекленные, с автоматическим открыванием и т.д.)
- окна (стекольные панели)
- потолки (легкие, кассетные, панельные), в том числе позволяющие организовать «ламинарное поле» в зоне технологического процесса
- передаточные материальные шлюзы-боксы (активные и пассивные)
- светильники для чистых помещений PURO-GEA

Решение каждого проекта осуществляется комплексно по индивидуальному проекту, тем самым минимизируя затраты Заказчика, исключая ненужную «избыточность» и снижая общую цену проекта.



На всё оборудование  
**GEA есть гигиенические заключения МЗ РФ и сертификаты ГОСТ.**



№ 59 с начала издания  
в 1992 г.

Рег. № 1434 от 19.12.91  
в Министерстве печати и  
массовой информации РФ

Главный редактор  
*А.Е. Федотов*

Редакционная коллегия

*И.А. Герт*  
*Т.И. Иванюк*  
*Т.Л. Лома*  
*А.Я. Найденов*  
*Э.И. Найденов*  
*Н.И. Окунский*  
*С.Е. Строгов*

Ответственный за выпуск

*К.С. Исакова*

Адрес АСИНКОМ  
127299 Россия,  
г. Москва,  
ул. Клары Цеткин, 4

Тел./факс: (495) 787-03-12,  
(495) 777-72-31

E-mail: mail@asincom.info

www.asincom.info  
www.asincom-group.ru

Предпечатная подготовка  
и полиграфическое сопро-  
вождение «АирАрт»

© Общероссийская  
общественная организация  
«Ассоциация инженеров  
по контролю микрозагряз-  
нений» (АСИНКОМ)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### НОВАЯ КНИГА

**А.Е. Федотов**  
«Производство стерильных лекар-  
ственных средств» ..... 3

### NEW BOOK

**A. Fedotov**  
«Manufacturing of Sterile Medicinal  
Products» ..... 3

### ПЕРСОНАЛ В ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ

**Дж. Шарп, А. Берд, С. Бжозовский,  
К. О'Хоган**  
Влияние персонала на воздух  
в чистом помещении..... 13

### PERSONNEL IN CLEANROOMS

**J. Sharp, A. Bird, S. Brzozowski,  
K. O'Hagan**  
Contamination of cleanrooms  
by people ..... 13

### КОНТРОЛЬ ЧИСТОТЫ

**С. ван Левен**  
Анализ осаждения частиц  
в реальном времени приведет  
к революции ..... 17

### CONTAMINATION CONTROL

**S. van Leuven**  
Real time measurement  
of particle deposition will cause  
a revolution ..... 17

### СТАНДАРТИЗАЦИЯ

ГОСТ Р EN 12297–2012  
«Биотехнология. Оборудование.  
Методы контроля  
приспособленности  
к стерилизации» ..... 19

### STANDARDS

GOST R EN 12297–2012  
«Biotechnology – Equipment –  
Guidance on testing  
procedures for  
sterilizability» ..... 19

ГОСТ Р EN 12298–2012  
«Биотехнология. Оборудование.  
Методы испытаний  
на герметичность» ..... 23

GOST R EN 12298–2012  
«Biotechnology – Equipment –  
Guidance on testing  
procedures for leaktightness» ..... 23

### Т. Харрисон

Пересмотр стандартов  
по биозагрязнениям ИСО 14698-1  
и ИСО 14698-2..... 27

### T. Harrison

Revision  
of ISO 14698-1  
and ISO 14698-2 ..... 27

### ОБУЧЕНИЕ

Учебный семинар АСИНКОМ  
«Правила GMP. Техника чистых  
помещений. Задачи и опыт  
внедрения» 9–11 апреля 2013 г. .... 32

### TRAINING

ASENMCO seminar  
on GMP and Cleanrooms  
on 9–11 April 2013 ..... 32

# ИНФОРМАЦИЯ

## Предприятия и организации, находящиеся на информационном обслуживании в АСИНКОМ и оказывающие спонсорскую поддержку в 2013 г.

Предприятие (организация)	Адрес, телефон, факс	Вид деятельности
ООО «Альфа-строй»	354340, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, ул. Ленина, Привокзальная площадь, 1. Т. (495) 688-34-43. alfastroy.sochi@mail.ru, www.alfastroi.com	Строительство объектов фармацевтической промышленности
ООО «АРКТОС»	196240, г. Санкт-Петербург, Предпортовый 6-й пр., д. 6. Т. (812) 329-53-68, ф. (812) 329-53-68. sales@arktos.ru, www.arktos.ru	Производство оборудования для систем вентиляции, отопления и кондиционирования
ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова	143422, Московская обл., Красногорский район, п/о Петрово-Дальнее. Т. (495) 635-45-45, ф. 630-15-68. biomedm@biomedm.ru, www.biomedm.ru	Производство иммунобиологической продукции
ООО «ВЕДА»	142281, Московская обл., г. Протвино, Заводской проезд, д. 4 Т./ф. (4967) 31-06-82, (4967) 31-07-19, (495) 786-69-98 vedavetfarm srl@mail.ru, veda_srl@mail.ru, www.vedaved.ru	Производство ветеринарных препаратов, биологически активных добавок, витаминно-минеральных комплексов и зоогигиенических средств для домашних и сельскохозяйственных животных
ООО «Воздушные фильтры М»	105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 41А, стр. 2. Т. (495) 789-82-20 (многоканальный). office@filters.ru, www.filters.ru	Производство фильтров очистки воздуха, оборудование для систем вентиляции и кондиционирования, монтаж, сервис
ООО «ВОСТОК ПОСТ» Аналитический центр валидации и измерений	456300, Челябинская обл., г. Миасс, Тургоякское шоссе, д. 2/7. Почтовый адрес: 456320, Челябинская обл., г. Миасс, а/я 442. Т/ф (3513) 28-45-12. vostokpost@mail.ru, www.vostokpost.ru	Валидация (аттестация) боксов микробиологической безопасности и чистых помещений. Консалтинг и НИОКР по изделиям для лабораторий, чистых помещений и медицины
Представительство фирмы GEA в Москве	105094, г. Москва, Семеновский вал, д. 6/1. Т. (495) 956-66-74, 956-33-34, ф. 956-15-72. klm.info@gea.com, www.geagkm.ru	Производство и поставка чистых помещений и кондиционеров
ООО «Диамед»	123182, г. Москва, ул. Живописная, 46. Т./ф. (499) 270-03-80, 190-95-05. diamed-kits@mail.ru, www.diamed-kits.ru	Производство радиоактивных фармацевтических препаратов
ЗАО «НПФ «Диполь»	Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 23А Т./ф. (812) 325-14-78, pribor@dipaul.ru, www.dipaul.ru	Разработка и производство приборов в области статического электричества
ООО «Инвар-проект»	127299, г. Москва, ул. К. Цеткин, 4. Т/ф. (499) 156-28-98, (495) 777-72-31. admin@invar-project.ru, www.invar-project.ru	Проектирование производств. Поставка оборудования для чистых помещений. Монтаж и аттестация
ООО «Ингермакс»	142700, Московская обл., Ленинский район, г. Видное, Южная промзона, владение 7. Т. (495) 223-07-45, ф. (495) 223-07-45, доб. 1322. info@ingermax.ru, www.ingermax.ru	Производство и монтаж чистых помещений
ФГУП Курская биофабрика «БИОК»	305004, г. Курск, ул. С. Разина, 5. Т. (4712) 22-43-84, ф. 56-11-96. ogt-biok@mail.ru, www.biok.ru	Производство лекарственных средств
ЗАО НПК «Медиана-Фильтр»	111250, г. Москва, Красноказарменная ул., 17В, стр. 3. Т. (495) 66-00-77-1 (многоканальный), ф. (495) 66-00-77-2. info@mediana-filter.ru, www.mediana-filter.ru	Производство и монтаж систем подготовки чистой воды и пара
ООО «Миасский завод медицинского оборудования»	456313, Челябинская область, г. Миасс, Тургоякское шоссе, 2/16. Т/ф. (3513) 24-25-46, 29-86-85. laminar@laminar.ru, www.laminar.ru	Проектирование, производство, поставка, монтаж, валидация чистых помещений
ОАО «Мосэлектронпроект»	127299, г. Москва, ул. Космонавта Волкова, д. 12. Т. (495) 150-46-40 (495) 708-27-19, ф. (495) 150-52-97. info@mosep.ru, www.mosep.ru	Проектирование производств радиоэлектронной промышленности
«ИНПЦ «ПЕПТОГЕН»	123182, г. Москва, пл. ак. Курчатова, д. 2. Т. (499) 196-48-61. peptogen@rambler.ru	Производство фармацевтических препаратов
ООО «САМПО»	194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 8. Т/ф. (812) 550-41-41. info@sampoclear.ru, www.sampoclear.ru	Проектирование и строительство, производство оборудования для чистых помещений
ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцина и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России	198320, г. Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52 Т. (812) 741-19-78, 741-46-92, ф. (812) 741-28-95. reception@spbniivs.ru, www.spbniivs.ru	Исследование и разработка вакцин
ОАО «Синтез»	640008, г. Курган, пр. Конституции, д. 7. Т. 7 (352-2) 48-19-75, 48-12-85, 48-19-77. gmp@kurgansintez.ru	Фармацевтическая промышленность, производство медицинских препаратов
ЗАО «Смартстрой»	125171, г. Москва, 4-й Войковский проезд, д. 6 Т./ф. (495) 995-25-31, (499) 156-21-03, (499) 156-21-02, info@smartstroy.com, www.smartstroy.com	Строительно-монтажные работы, чистые помещения
ЗАО «Техномедсервис»	105318, Москва, ул. Мироновская, д. 33. Т. 739-50-52, ф. 234-46-99. info@derinat.ru, www.derinat.ru	Производство лекарственных средств
ОАО «Тюменский химико-фармацевтический завод»	625005 Россия, Тюмень, Береговая, 24. Т. (3452) 25-48-63, 46-20-50, ф. (3452) 25-48-63, 46-20-50. morevne@mail.ru, www.thfz.ru	Производство лекарственных средств
ООО «ФармБиоЛайн»	119121, г. Москва, 4-й Ростовский переулок, д. 1/2. Т. (495) 937-43-05, 937-91-42, ф. 248-14-72. farmbioline@mail.ru, www.farmbioline.fi	Поставка стерилизаторов, дистилляторов и другого оборудования
ЗАО «Фармпроект»	192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, дом 14, а/я 135. Т. (812) 327-66-93. sales@farmproekt.ru, www.farmproekt.ru	Производство лекарственных средств
ООО «НПП Фолтер»	127238, г. Москва, Дмитровское шоссе, 46, корп. 2. Т. (495) 730-81-19, ф. (495) 730-81-19 доб. 110. folter@folter.ru, www.folter.ru	Производство воздушных фильтров
ООО «ХОССЕР ИМПЭКС»	190005, г. Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, д. 132, литер 3. Т. (812) 320-48-99	Проектирование и монтаж чистых помещений, больниц

## «Производство стерильных лекарственных средств»

А.Е. Федотов

*Выдержки из первого отечественного руководства для практиков в указанной сфере (14 гл., 3 прил., 400 стр., цветные ил.)*

### Введение

Книга является продолжением монографии «Основы GMP» (2012 г.) и посвящена особенностям производства стерильных лекарственных средств.

В различных публикациях, стандартах и материалах производителей оборудования дается подробное описание конструкции технических средств и принципов построения отдельных процессов. В то же время руководства для пользователей, увязывающие воедино требования к производству, методы их реализации и теоретические основы, практически отсутствуют.

Автор поставил задачу рассмотреть проблему комплексно, ясно изложив основные закономерности и решения, по возможности, простым языком, без запутывания и искусственных усложнений.

В книге рассмотрены физические и биологические основы процессов стерилизации, методы обеспечения чистоты и стерильности, особенности производства различных видов продукции, методы аттестации (испытаний) критических процессов: стерилизации, фильтрации, лиофилизации и др. с практическими рекомендациями. Показано, что аттестация – это ясная процедура, для которой нужны четкие методики, оборудование и квалификация персонала.

Подробно рассмотрены асептические процессы. Это самый сложный вид производства стерильной продукции. Объем выпуска ее постоянно растет, причем опережающими темпами. Требования инспекций Европы и США ужесточаются, и на многих предприятиях наблюдаются отклонения от правил.

Книга содержит анализ требований к чистоте воздуха (Европа, США и Россия). Отмечены противоречия в существующих нормах и даны предложения по их устранению.

Специальные требования предъявляются к ПЭТ-центрам и производствам радиофармацевтических препаратов, строящихся в больших масштабах.

Существенные отличия имеет производство препаратов биологического происхождения, включая вакцины и препараты крови.

Растет интерес к продукции на основе клеток и тканей человека. За рубежом действуют правила GTP, конкретизирующие требования

GMP. Дан подробный обзор этой темы, учитывая ее актуальность и общественную опасность существования производств с грубыми нарушениями условий не только GMP, но и элементарной гигиены.

Отдельной темой являются инвазивные медицинские изделия (вводимые в организм человека). Для них справедливы основные принципы производства стерильных лекарственных средств.

Несмотря на то, что правила GMP появились 50 лет назад и продиктованы жизнью, вокруг них по-прежнему искусственно наводится туман, сам термин сопряжен с недоразумениями, а в России введение GMP затянато на 20 лет.

По-прежнему раздаются голоса о том, что стерильные препараты хороши и без GMP. Это не так. Трудно дать четкую количественную оценку влияния нестерильности продукции на смертность населения в отличие, скажем, от статистики дорожно-транспортных происшествий. В мире лекарственных средств очень часто разрывается причинно-следственная связь между следствием – гибелью человека – и вызвавшей ее причиной.

Специфика лекарственных средств в том и состоит, что ущерб от низкого качества может быть скрытым, неявным, а если говорить о стерильности, то даже очень редкие случаи микробного загрязнения приводят к ущербу и должны быть исключены. Суждение о безопасности лекарственного средства по малым выборкам, иногда по нескольким образцам, ни о чем не говорит.

Здесь прослеживается аналогия между лекарственными средствами и ответственными техническими системами.

В ответственной системе могут быть два вида отказов:

– отказы, приводящие систему в неработоспособное состояние и не связанные с фактором безопасности;

– *опасные отказы*, ведущие к угрозе жизни или здоровью человека.

Если провести сравнение с лекарственными средствами, то к первой группе относится отказ линии наполнения, который приводит к простоям и экономическим потерям.

Неконтролируемое нарушение режима стерилизации, когда нестерильная продукция может быть ошибочно признана стерильной, является опасным событием, угрожающим жизни и здоровью человека. Таким же *опасным событием* является загрязнение продукта в асептическом производстве.

Если для неопасных отказов можно заниматься расчетами, оптимизацией и прочими упражнениями, снижающими их вероятность, то для опасных отказов эти занятия вредны и уводят в сторону. Действует другая категория: возможность и невозможность события.

*Возможность опасного события должна быть исключена.*

Эта работа начинается с ранней стадии создания системы и продолжается в течение всего срока ее эксплуатации. Никому не приходит в голову собирать статистику отказов двигателей самолетов в полете и затем строить теории. Такие отказы должны быть исключены до начала эксплуатации двигателей.

В мире лекарственных средств также нет места понятию «вероятность». Имеет право на жизнь только одно – исключение самой возможности опасного события. В этом состоит смысл работы по обеспечению стерильности и чистоты лекарственных средств.

## Глава 1. Основы производства стерильных лекарственных средств

### 1.3. Виды производств стерильных лекарственных средств

#### 1.3.1. Свойства продукции и виды производств

Существуют два принципиально разных вида производств стерильных препаратов:

1) производство продукции, допускающей стерилизацию в конечной форме (в окончательной упаковке, собранном виде), т. е. допускающей финишную стерилизацию;

2) асептическое производство продукции, для которой такая стерилизация недопустима.

В первом случае стерилизация выполняется после завершения операций наполнения и герметизации (укупорки), т. е. стерилизуется готовый продукт. Если микроорганизмы попадут в продукт до герметизации, то при стерилизации они погибнут. К этому виду относятся тепловая стерилизация (паром, водой, горячим воздухом) и радиационная стерилизация.

Во втором случае продукция не выдерживает режима стерилизации из-за своих свойств, например, разрушения при нагревании (препараты крови, вакцины и другие биологические препараты).

Стерильность такой продукции или материалов обеспечивается иначе: нужно не уничтожить микроорганизмы в уже герметичной окончатель-

ной упаковке, а не допускать их в упаковку (ампулу, флакон и пр.). Достигается это за счет стерилизующей фильтрации до наполнения.

Производство может быть реализовано за счет открытых процессов и закрытых процессов (изолирующие технологии).

Общим во всех процессах является получение стерильной продукции, используя исходные и упаковочные материалы. Стадии мойки и стерилизации первичной упаковки, приготовления растворов, наполнения и герметизации имеют сходный характер для всех производств.

На рис. 1.2 – 1.4 красным цветом выделены факторы риска для стерильности.

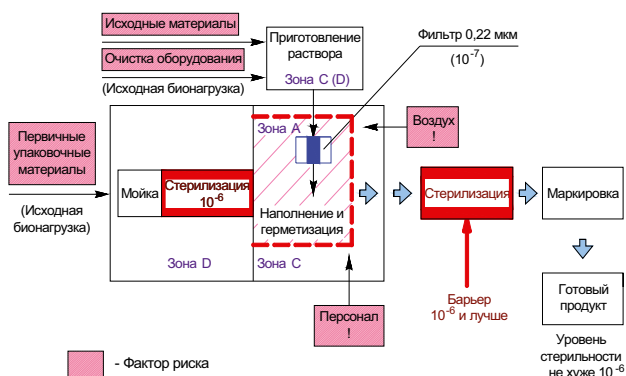


Рис. 1.2. Принципиальная схема производства с финишной стерилизацией

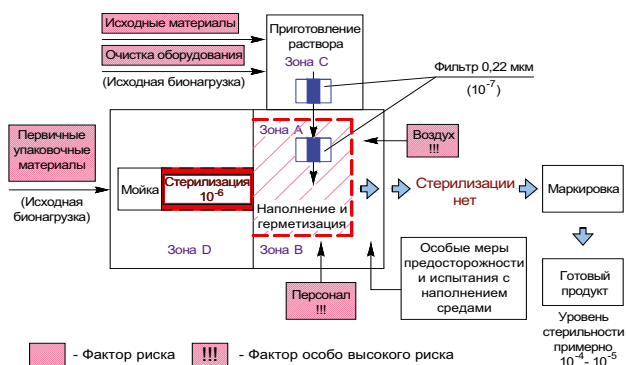


Рис. 1.3. Принципиальная схема асептического производства (открытый процесс)

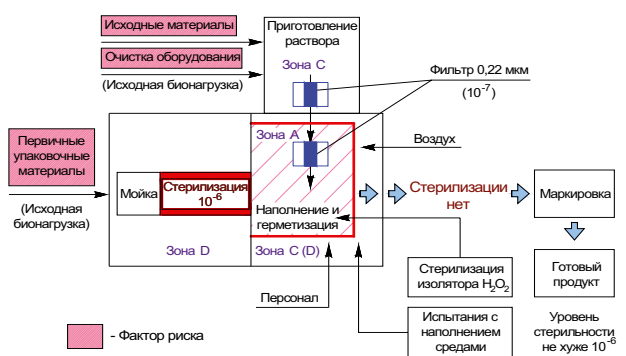


Рис. 1.4. Принципиальная схема асептического производства с изолятором (закрытый процесс)



## 1.4 Факторы риска

В любом производстве существуют факторы риска для стерильности продукции (загрязнение материалов, оборудования, воздуха, влияние персонала и пр.). Для их учета и устранения нужно в каждом случае провести анализ с указанием факторов риска. Значимость этих факторов и меры борьбы с ними для разных видов производств различны.

### Подготовка первичной упаковки

Загрязнения первичной упаковки удаляются или уничтожаются при мойке и сухожаровой стерилизации. Во всех процессах предусматривается мойка флаконов (ампул) водой очищенной и последнее ополаскивание водой для инъекций или водой высокоочищенной (Европейская фармакопея). Мойка первичной упаковки должна выполняться в чистом помещении (зона D).

В асептическом производстве обязательна сухожаровая стерилизация упаковки, которая обеспечивает уровень стерильности  $10^{-6}$ . С точки зрения автора, сухожаровая стерилизация ампул или флаконов целесообразна и при финишной стерилизации.

Стерилизация паром инактивирует микроорганизмы и их споры, но остаются *эндотоксины*, которые вызывают пирогенную реакцию (повышение температуры) у людей и животных и могут привести к гибели тяжелобольных и ослабленных пациентов.

Надежным средством разрушения эндотоксинов является обработка сухим горячим воздухом или *депирогенизация*, применяемая для обработки стеклянной первичной упаковки и ряда материалов.

### Приготовление растворов

Основными факторами риска при приготовлении и транспортировании растворов к точкам наполнения являются:

- загрязнение исходных материалов;
- несоответствие конструкции реактора и коммуникаций требованиям GMP;
- неудовлетворительные процедуры очистки и стерилизации реакторов, из-за которых возможны перекрестные загрязнения и загрязнение готовой продукции остатками детергентов;
- загрязнения воздуха;
- персонал.

Для защиты от этих факторов риска применяются:

- закрытые реакторы;
- методы очистки и стерилизации, в том числе CIP/SIP (очистка на месте и стерилизация на месте), которые требуют специальной разработки и аттестации;

- стерилизующая фильтрация растворов (в асептическом производстве целесообразна двойная стерилизующая фильтрация), которая снижает бионагрузку продукта перед стерилизацией и удерживает частицы;

- чистые помещения.

Согласно правилам GMP (приложение 1, п. 110), стерилизующая фильтрация не является достаточным условием стерилизации, если возможно проведение стерилизации продукции в окончательной упаковке.

Все, что *может быть стерилизовано* в первичной упаковке, *должно быть* стерилизовано в ней. Предпочтительным методом стерилизации является стерилизация *паром*.

Если стерилизация продукта в окончательной упаковке невозможна, то перед операцией наполнения он должен пройти через стерилизующие фильтры с размером пор не более 0,22 мкм или с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов.

Стерилизующая фильтрация и стерилизация каким-либо другим методом принципиально различаются.

При стерилизующей фильтрации жидкость или газ проходят через фильтр – *барьер*, удерживающий микроорганизмы. Раствор, прошедший стерилизующий фильтр, не содержит микроорганизмов, как живых, так и погибших.

При финишной стерилизации микроорганизмы гибнут, но остаются в растворе. Там же остаются продукты их жизнедеятельности и распада, которые могут быть опасны для человека. Для парентеральных препаратов это крайне нежелательно.

Поэтому стерилизующая фильтрация нужна и для продуктов, подлежащих стерилизации в окончательной первичной упаковке.

### Наполнение и герметизация

Основные факторы риска:

- загрязнения воздуха,
- персонал.

Наиболее значимым источником загрязнений в воздухе является персонал. Загрязнения от других источников можно достаточно хорошо контролировать и предупреждать техническими и организационными мерами.

Присутствие людей всегда представляет трудность. Субъективный фактор силен и различается для разных лиц.

Влияние персонала особенно опасно в асептическом производстве. Поэтому правила GMP устанавливают повышенные требования к чистоте воздуха, окружающего зону наполнения (зону A).

Если для производств с финишной стерилизацией окружением зоны A должна служить

зона С, то для асептического производства – зона В (ГОСТ Р 52249–2009 – правила GMP ЕС).

Близкие требования установлены Руководством по асептическому производству FDA США. В отличие от Европы, в этом руководстве есть указание на целесообразность применения более высоких классов чистоты – классов 6 ИСО и 5 ИСО (зона А) для всего помещения наполнения асептического производства.

Это эффективная, но недостаточная мера защиты.

Открытые процессы в чистых помещениях вполне оправданы для случая с финишной стерилизацией продукции, но для асептического производства они представляют повышенный риск. Поэтому, несмотря на все усилия, уровень стерильности готовой продукции в асептическом производстве значительно ниже, чем при финишной стерилизации.

Потребитель не должен зависеть от технологических тонкостей. Причины ему не важны и не интересны. Ему всегда нужна гарантированно стерильная продукция.

Решить эту задачу, как отмечалось выше, можно только за счет *закрытых процессов*, применяя *изоляторы* или *изолирующие технологии*. Изоляторы позволяют резко повысить уровень стерильности продукции, доведя его до показателей, близких к финишной стерилизации.

### Стерилизация

Это в высшей степени ответственный процесс. Стерильность готовой продукции зависит от эффективности стерилизации. Достигается это применением стерилизаторов, отвечающих требованиям GMP, разработкой процесса стерилизации, его испытаниями и текущим контролем.

Но этого мало. Следует снизить бионагрузку исходных и упаковочных материалов и бионагрузку на оборудовании до стерилизации. Ее следует, при необходимости, контролировать перед каждым циклом стерилизации (исключением является режим стерилизации «с запасом – *overkill*»).

### 1.6. Загрязнения и бионагрузка

#### 1.6.1. Частицы и микроорганизмы

Существует мнение, что для лекарственных средств нужно обеспечивать только их стерильность, а чистота, т. е. уровень загрязненности нежизнеспособными частицами, роли не играет.

Это мнение ошибочно по трем причинам.

#### 1) Сами частицы опасны.

Парентеральная система живого организма защищена от загрязнений, находящихся в окружающей среде, естественным барьером из

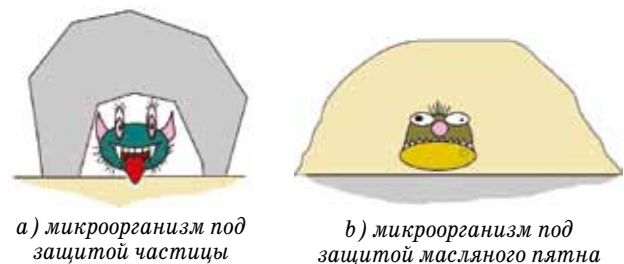
тканей наружного кожного покрова и внутренних тканей. При инъекции происходит искусственное нарушение этого барьера, и в кровь попадают чуждые человеческому организму вещества, в том числе частицы.

#### 2) Живой организм – не математическая модель.

Трудно экспериментально показать влияние попадающих при инъекциях загрязнений на здоровье и продолжительность жизни. Но физика процесса ясна: оказавшиеся в крови посторонние частицы оседают на стенках сосудов и увеличивают опасность образования тромбов. Волокна (длинные тонкие частицы) травмируют ткани.

#### 3) Частицы – укрытия для микроорганизмов.

Частицы защищают микроорганизмы от действия моющих и дезинфицирующих средств и препятствуют снижению микробной нагрузки (рис. 1.5).



**Рис. 1.5. Загрязнения и микроорганизмы**

Они также снижают эффективность стерилизации.

Воздух, поверхности материалов и оборудования должны быть чистыми. Загрязненность поверхностей зависит от чистоты воздуха.

Частицы на поверхности являются защитой для находящихся под ними микроорганизмов и снижают действие стерилизующего средства (пара, радиации и пр.).

### 1.12.2. Новые лекарственные формы и упаковки

#### Наполненные шприцы

Рынок выпуска готовых парентеральных препаратов, наполненных в одноразовые шприцы на предприятии-производителе лекарственных средств, постоянно расширяется (рис. 1.8).

Преимущества наполненных шприцев по сравнению с ампулами и флаконами:

- нет проблем с мойкой и стерилизацией стекла и пробок;
- шприц собирается из стерильных элементов;
- исчезает риск загрязнения при отборе препарата перед инъекцией, нет самого фактора риска нарушения стерильности препарата;





**Рис. 1.8. Наполненный  
одноразовый шприц**

(с согласия фирмы Bausch+Ströbel)



**Рис. 1.9. Одно- и двух-  
камерные картриджи**

– процедура применения препарата упрощается.

Наполненные шприцы могут быть двух-камерными: в одной камере находится лиофилизированный препарат, в другой – растворитель. В случае выпуска лиофилизированного препарата герметизация шприца происходит в камере лиофильной сушилки. Это существенно повышает гарантию стерильности и упрощает организацию чистых зон (в случае проходного исполнения сушилки).

В производстве наполненных шприцев следует обратить особое внимание на обеспечение стерильности, учитывая операцию сборки шприца.

### Картриджи

Представляют собой стеклянные трубки с препаратом (рис. 1.9). Могут выпускаться в форме шприц-ручек (в форме авторучек) с регулированием вводимой дозы препарата путем поворота верхней части ручки, на которую нанесена шкала с делениями, соответствующими дозе препарата. Картриджи удобны для индивидуального использования самим больным, например, при введении инсулина. Одноразовая игла устанавливается перед использованием.

### Отказ от многодозовых упаковок

Отбор лекарственного средства из многодозовой упаковки совершается несколько раз. Это создает риск потери стерильности оставшегося в упаковке препарата. Для снижения риска в препарат вводятся антимикробные добавки, которые, в свою очередь, далеко не всегда безобидны. Они могут представлять опасность после введения в парентеральную систему вместе с лекарственным средством. Например, в некоторые вакцины входит мертиолят (соединение ртути), запрещенный к применению в ряде стран.

Не вдаваясь в тонкости этой проблемы, отметим, что радикальным средством избавления

от отрицательного воздействия антимикробных добавок является отказ от многодозовых упаковок и повсеместный переход на *однодозовые* упаковки.

### Трансдермальные наклейки – безыгольные технологии

Инъекции являются не слишком давним изобретением. Их положительный эффект понятен, они ознаменовали новую эпоху в терапии. Об отрицательной стороне задумываются меньше.

Кожный покров человека и животного представляет собой надежный барьер между внешним миром и внутренней средой организма. Этот барьер защищает нас от бактерий, частиц и прочих недружественных объектов, населяющих окружающую среду.

При инъекции этот барьер насильственно пробивается, и, минуя его, в организм вводится препарат со всем его содержимым, включая содержащиеся в нем посторонние частицы. Правила GMP в значительной степени направлены на то, чтобы защитить организм от этих объектов.

Можно ли пойти другим путем?

Да, можно. Если отказаться от инъекций и перейти к безыгольным методам введения препарата.

Такую возможность дают трансдермальные наклейки или пластыри (*transdermal patches*). Впервые применение таких наклеек было разрешено FDA в 1979 г. Сейчас они применяются для введения широкого спектра лекарственных средств, от нитроглицерина до вакцин.

Наклейки содержат один или несколько активных ингредиентов. Они закрепляются на коже, и препарат проникает через барьер на микроуровне, не нарушая целостности кожи и ее защитных свойств. Барьер для микроорганизмов и других посторонних веществ создают не требования GMP, а сама природа – наружный кожный покров.

Это решает несколько задач:

- резкое повышение безопасности лекарственного средства;
- упрощение технологии изготовления, переход от стерильных процессов к нестерильным (наклейка – нестерильное средство);
- обеспечение плавности и непрерывности введения препарата, поскольку наклейка может находиться на коже в течение длительного времени и постоянно снабжать организм лекарственным средством;
- избавление от страха и боли, связанных с инъекциями.

Известны продукты с электростатическим действием, когда в состав наклейки входит источник питания, обеспечивающий принуди-

тельное движение ионов препарата через кожу и далее в кровь.

## Глава 2. Стерилизация паром

### 2.6 Режим стерилизации «с запасом» (overkill)

Режим *overkill* предельно прост. Его суть состоит в следующем.

В качестве наихудшего случая принимается нереально высокая бионагрузка одной единицы продукции в количестве  $10^6$  микроорганизмов. Таким образом искусственно задается крайне жесткий, не встречающийся на практике уровень микробных загрязнений.

Нужно рассчитать процесс стерилизации так, чтобы гарантированный уровень стерильности отдельной взятой единицы продукции был равен  $10^{-6}$ . Это означает, что расчетное снижение популяции микроорганизмов должно составить  $10^{12}$ .

На рис. 2.6 показана шкала бионагрузки от  $10^{-6}$  до  $10^6$ .

Значение  $10^{-6}$  соответствует гарантированному уровню стерильности по Европейской фармакопее и Фармакопее Соединенных Штатов, а значение  $10^6$  микроорганизмов (КОЕ) – расчетной бионагрузке для режима *overkill*.

В итоге снижение бионагрузки при стерилизации в режиме *overkill* составляет требуемую величину  $10^{12}$ .

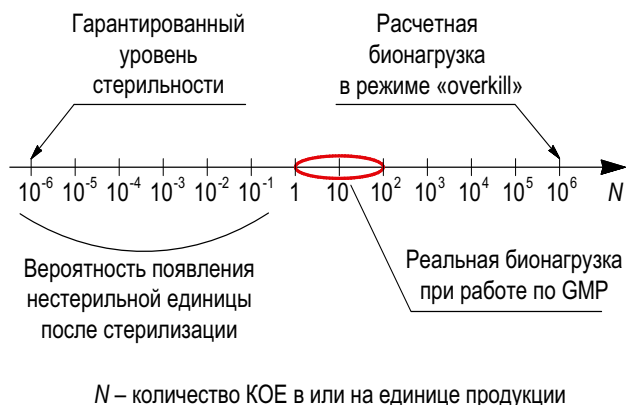


Рис. 2.6. Иллюстрация эффективности процесса стерилизации

## Глава 3. Стерилизация сухим горячим воздухом

### 3.8. Оборудование

#### 3.8.3. Туннели сухожаровой стерилизации

Туннель является составной частью технологической линии мойка-стерилизация/депирогенизация-наполнение, соединяет зону мойки с зоной наполнения и работает в непрерывном режиме.

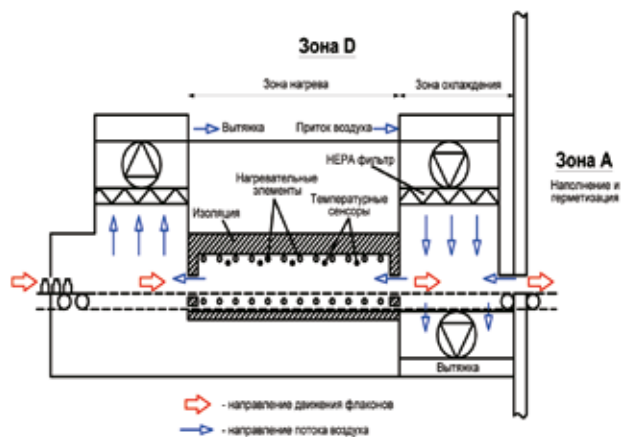


Рис. 3.6. Принципиальная схема сухожарового туннеля

#### Туннели конвекционного типа

В состав туннеля входят (рис. 3.6):

- зоны нагрева, стерилизации/депирогенизации и охлаждения;
- конвейер;
- нагревательные элементы и теплоизоляция;
- приточный вентилятор и НЕРА фильтры;
- вытяжные вентиляторы;
- сенсоры температуры и другие элементы.

Флаконы или ампулы после мойки подаются конвейером в зону нагрева, а затем в зону стерилизации/депирогенизации, имеющую температуру 250–450 °С.

Стерилизация в туннеле требует значительно более высокой температуры, чем в шкафу, ввиду существенно меньшего времени обработки.

## Глава 6. Чистота воздуха

### 6.2. Назначение чистых зон (GMP ЕС – ГОСТ Р 52249)

Чистые зоны имеют разное назначение в зависимости от выполняемых операций, вида производства (с финишной стерилизацией или асептическое производство) и степени защиты процесса (открытый или закрытый процесс).

#### Изолирующая технология

Серьезным шагом вперед в обеспечении стерильности лекарственных средств, повышении эффективности чистых помещений и чистых зон и снижении связанных с ними затрат является применение изолирующей технологии.

Суть изолирующей или барьерной технологии состоит в физической изоляции рабочей зоны от окружающего пространства за счет применения герметичного изолятора (рис. 6.2). Эта технология широко применяется в производстве стерильных препаратов.



а) вид снаружи



б) вид изнутри

Рис. 6.2. Изолятор с линией наполнения фирмы «Bausch+Ströbel»

### 6.7. Системы RABS

Менее строгими в плане изоляции оборудования от окружающей среды являются технологии *RABS – Restricted Access Barrier Systems* (барьерные системы с ограниченным доступом). Примерами этой технологии являются установки «выдувание-наполнение-герметизация» (*blow-fill-seal*), ряд линий наполнения, некоторые виды оборудования для приготовления стерильных препаратов и пр. Применение систем *RABS* в сочетании со стерилизацией парами перекиси водорода позволяет резко повысить уровень стерильности продукции.

*RABS* занимают промежуточное положение между открытыми системами (традиционные зоны А с однонаправленным потоком, отделенные от окружающего помещения занавесями

или щитками) и закрытым оборудованием – изоляторами.

Примеры системы *RABS* и изолятора показаны на рис. 6.6.

Правила GMP дают сниженные требования к зоне, окружающей зону А, только для изоляторов (окружающая среда должна соответствовать, по крайней мере, зоне D) и не делают различий между открытыми процессами и системами *RABS*. Внутри установки *RABS* должны поддерживаться условия зоны А, снаружи – зоны В.

Таким образом, применение *RABS* не дает экономии в затратах на систему вентиляции и не упрощает требований к одежде. В зоне В нужно носить стерильный комбинез – комплект нестерильной одежды для зоны D (например, куртка-брюки).



Рис. 6.6. Система RABS (слева) и изолятор (справа) фирмы «SCAN»



## Глава 9. Контроль качества

### 9.5. Эффективность контроля стерильности

#### Пример

Размер серии равен 10 единицам. В таблице 1 показаны результаты расчета вероятности ошибочного признания серии продукции стерильной, если число нестерильных единиц в ней равно 1; 2 и 5.

Фармакопеями при размере серии 10 единиц предусматривается контроль стерильности четырех единиц.

Если серия содержит одну нестерильную единицу, то в 60 % случаев она будет ложно принята стерильной, при двух нестерильных единицах – в 33 %, при пяти – 2 % случаев.

Таблица 1. Вероятности того, что нестерильная единица продукции не будет обнаружена, размер серии 10 единиц

Число образцов для контроля стерильности, <i>k</i>	Вероятность необнаружения нестерильности при числе нестерильных единиц в серии, <i>P</i>		
	1	2	5
1	0,9	0,8	0,5
2	0,8	0,62	0,22
3	0,7	0,47	0,08
4	0,6	0,33	0,02
5	0,5	0,22	0,004
6	0,4	0,13	0
7	0,3	0,07	0
8	0,2	0,2	0
9	0,1	0	0
10	0	0	0

Это абсолютно неприемлемые показатели.

В таблице 2 приведены результаты расчета вероятности того, что нестерильная единица

Таблица 2. Вероятности того, что нестерильная единица не будет обнаружена при различном числе нестерильных единиц

Число единиц в серии, <i>m</i>	Число образцов для контроля, <i>k</i>	Вероятность необнаружения нестерильной единицы при фактическом числе нестерильных единиц, <i>P</i>				
		1	10	100	1000	10000
100	10	0,9	0,35	0	–	–
1 000	20	0,98	0,82	0,13	0	–
10 000	20	0,998	0,98	0,82	0,14	0
100 000	20	0,9998	0,998	0,98	0,82	0,14

не будет обнаружена при различных размерах серии и различном проценте фактического наличия нестерильных единиц в серии (число образцов для контроля стерильности взято по фармакопее).

## Глава 10. Производство стерильных субстанций

### 10.3. Руководство FDA для инспекторов

Особенности производства стерильных субстанций рассмотрены в ряде документов. Наиболее подробным из них является Руководство FDA США по инспектированию производств стерильных лекарственных субстанций

В первую очередь, как и при инспектировании любых производств, нужно рассмотреть документы об отзывах и отклонениях продукции. Это позволяет установить факты нестерильности и задать направление поиска ее причин. Далее следует рассмотреть протоколы аттестации (испытаний) процессов и оборудования, данные по контролю окружающей среды, протоколы лабораторного контроля.

Важным документом является схема технологического процесса (блок-схема) с нанесением на нее основных стадий и операций.

Типовые стадии производства стерильных субстанций:

1. Преобразование нестерильной субстанции в стерильную путем растворения в растворителе, стерилизация раствора фильтрацией и сбор его в стерильный реактор (кристаллизатор).

2. Асептическое осаждение или кристаллизация стерильной субстанции в стерильном реакторе.

3. Асептическое разделение (отделение) стерильной субстанции путем центрифугирования или фильтрации.

4. Асептическое высушивание, размол или измельчение стерильной субстанции.

5. Асептический отбор проб и упаковка стерильной субстанции.

### Исходные материалы

В стерильных субстанциях не должно быть микроорганизмов, и уровень эндотоксинов не должен выходить за допустимые пределы.

Выполнение этих условий должно быть обеспечено технологией преобразования нестерильного материала в стерильный (например, процесс растворения нестерильного исходного материала в органическом растворителе, фильтрация и кристаллизация). Эти процессы являются критическими, подлежат аттестации и контролю в текущем производстве.

### Помещения

К асептическому производству субстанций предъявляются те же требования, что и к производству готовых лекарственных средств. Следует поддерживать необходимые уровни чистоты, температуры, влажности, перепады давления, выполнять правила входа и выхода в производство, уборки и пр.

В отличие от производств готовых форм, для асептических производств субстанций нужны большие площади. Это влечет за собой увеличение расхода воздуха (в том числе на компенсацию работы местных отсосов), трудности в поддержании перепадов давления, большую трудоемкость уборки.

### Процессы

Производство стерильных порошков включает в себя следующие стадии:

- растворение нестерильных исходных материалов,
- стерилизующая фильтрация полученного раствора,
- разделение стерильной субстанции и растворителя путем кристаллизации или осаждения (преципитации).

Есть методы растворения исходных материалов в воде с последующей фильтрацией и кристаллизацией (распылительной сушкой или лиофилизацией).

### Оборудование

При производстве стерильных субстанций оборудование должно быть стерильным. Это означает, что конструкция и материалы оборудования должны предусматривать эффективную стерилизацию, и ее эффективность должна быть подтверждена при испытаниях (аттестации).

## Глава 11. Радиофармацевтические препараты и ПЭТ-центры

### 11.2. Принцип действия и назначение ПЭТ-препаратов

Назначение ПЭТ-препаратов – ранняя диагностика онкологических заболеваний. В последние годы число ПЭТ-центров резко растет,

причем опережающими темпами растет число коммерческих центров.

Метод основан на использовании радиоактивного изотопа (радионуклида), который получают в ускорителе частиц, например, в циклотроне. Радионуклид может вводиться человеку с инъекцией и концентрируется на пораженных тканях (биологически активных молекулах). Далее пациент помещается в позитронно-эмиссионный томограф, где выполняется сканирование его тела.

Время между введением препарата и началом сканирования составляет примерно один час.

Радионуклиды, сосредоточенные в пораженных тканях, распадаются с эмиссией позитронов и выделением высокоэнергетического излучения, которое регистрируется аппаратурой. Компьютерной системой строится изображение органов, на котором видны пораженные ткани. На основе этого назначается терапевтическое или хирургическое лечение.

В настоящее время ПЭТ-диагностика является самым эффективным методом обнаружения опухолей на ранней стадии их образования.

Особенности производства ПЭТ-препаратов:

- малый объем выпуска, обычно всего несколько доз в день;
- синтез в течение короткого времени с учетом необходимости защиты персонала от излучения и величины периода полураспада изотопов;
- исключительно малые объемы продукта (менее 1 мг, часто в диапазоне значений, характеризующем микрограммами);
- малый срок годности ввиду небольшого периода полураспада радиоактивных изотопов;
- концентрация в одном месте всего цикла производства и использования препарата – от получения изотопов на циклотроне до томографии и диагностики.

В современных ПЭТ-центрах позитронно-эмиссионная и компьютерная томография выполняются одновременно.

Периоды полураспада наиболее распространенных изотопов составляют:

- фтора  $^{18}\text{F}$  – 109,7 мин,
- углерода  $^{11}\text{C}$  – 20,4 мин,
- азота  $^{13}\text{N}$  – 9,96 мин,
- кислорода  $^{15}\text{O}$  – 2,03 мин.

В связи с этим изотопы получают в непосредственной близости от места приготовления и использования препарата.

Важной особенностью является сочетание производства лекарственных средств и лечебного учреждения как двух отдельных блоков в одном ПЭТ-центре. К этим блокам предъявляются разные требования, что нужно учитывать при проектировании и эксплуатации. Блок про-

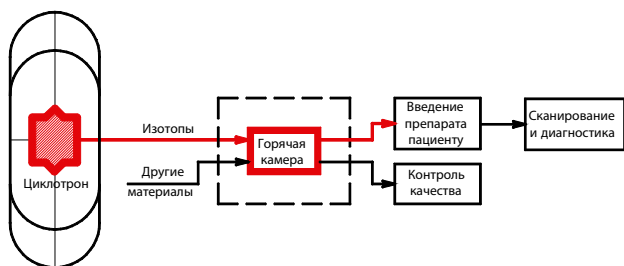


Рис. 11.2. Структурная схема ПЭТ-центра

изводства должен соответствовать требованиям GMP.

Каждая серия ПЭТ-препаратов предназначена, как правило, для одноразового применения, за исключением препаратов с  $^{18}\text{F}$ .

Препараты должны быть стерильными. Они не подлежат финишной стерилизации и должны готовиться в асептических условиях.

Это выдвигает исключительно высокие требования к оборудованию, качеству проекта, аттестации процессов и всему комплексу по обеспечению качества лекарственных средств, регламентируемому правилами GMP.

Схема ПЭТ-центра показана на рис. 11.2.

ПЭТ-препарат, как правило, вводится пациенту через несколько минут после его приготовления. Это определяет специфические требования к контролю качества, хранению и обращению с препаратом.

Обычно серия ПЭТ-препарата представляет собой флакон, содержащий несколько доз, или наполненный шприц. Для контроля качества наполняется еще один флакон.

### Заключение

Производство стерильных лекарственных средств имеет ряд существенных особенностей.

Их выполнение обеспечивает *безопасность* продукции (стерильность, чистоту, апиrogenность) и соответствие *своему назначению*.

Особенности производства стерильных лекарственных средств и требования к нему состоят в следующем:

1. Существуют два вида лекарственных средств:

– препараты, не изменяющие своих свойств при стерилизации в герметичной первичной упаковке;

– препараты, которые не выдерживают такую стерилизацию.

2. Если продукция *допускает стерилизацию* в герметичной первичной упаковке, то эта стерилизация обязательна (финишная стерилизация). Предпочтительным методом стерилизации продукции является стерилизация насыщенным паром. Гарантированный уровень стерилизации паром должен быть не хуже  $10^{-6}$ .

3. В противном случае производство должно быть организовано в *асептических условиях*, представляющих повышенный риск. Эффективным средством обеспечения стабильности продукции является *лиофилизация*.

4. Асептические процессы могут быть открытыми и закрытыми. В открытых процессах гарантированный уровень стерильности существенно ниже, чем в производствах с финишной стерилизацией, и составляет  $10^{-3} - 10^{-4}$ .

Радикальное решение проблемы стерильности в асептическом производстве дает применение *закрытых процессов (изоляторов)*.

5. Производство стерильных лекарственных средств должно быть организовано в *чистых помещениях*, класс которых зависит от стадии процесса. Требования к чистоте для открытых асептических процессов существенно выше, чем для изолирующих технологий и производств с финишной стерилизацией.

6. Стерильность продукции зависит не только от эффективности стерилизации и условий производства, но и от *бионагрузки*, т. е. микробной загрязненности материалов и продукции перед стерилизацией. Уровень бионагрузки должен быть минимальным.

7. В асептических производствах обязательна *стерилизующая фильтрация* растворов перед наполнением. Она целесообразна и в других случаях.

8. Первичные упаковочные материалы в асептическом производстве должны быть стерильными, что достигается, например, *сухожаровой стерилизацией* стеклотары. Эта мера целесообразна и в производствах с финишной стерилизацией для снижения бионагрузки.

9. Стерильность лекарственных средств является необходимым, но недостаточным условием для выпуска продукции. Должна быть обеспечена *чистота продукции*, т. е. отсутствие в ней частиц в рамках установленных требований.

10. *Критические процессы и оборудование* должны быть аттестованы (испытаны).

11. Перспективными направлениями являются применение в технологическом процессе одноразовых материалов, прогрессивных методов упаковки (шприцы и картриджи вместо флаконов и ампул), трансдермальные препараты, выпуск по параметрам и др.

Нужно собственную идеологию обеспечения безопасности при клинических испытаниях перенести на следующую стадию – на *производство* лекарственных средств.

Потребитель не может проверить качество препарата и *принимает его на веру*.

Эту веру нужно оправдать.



## Влияние персонала на воздух в чистом помещении

*Дж. Шарп, заслуженный химик и биолог, А. Берд, С. Бжозовский, К. О'Хоган,  
Boehringer Ingelheim, Великобритания*

*По материалам статьи из журнала European Journal  
of Parenteral & Pharmaceutical Sciences (EJPPS), 2010, вып. 15, № 3.*

*Редакция благодарит EJPPS за возможность публикации этого материала.*

### Введение

Общеизвестно, что главным источником загрязнения, и особенно биологических загрязнений, в чистых помещениях является обескураживающий персонал. В литературе существует множество тому подтверждений. Несколько примеров приведены ниже.

Например, Праут (Prout) [1] писал, что «Люди являются главным источником загрязнения».

Уайт (Whyte) и Хеджаб (Hejab) [2] утверждали, что «Наличие микроорганизмов в воздухе чистого помещения практически полностью зависит от персонала, находящегося в чистом помещении. Люди меняют наружный слой клеток эпидермиса каждые 24 ч, около  $10^9$  клеток в день. Микроорганизмы размножаются на клетках и железах кожи и попадают в воздух на поверхности частичек кожи».

Публикация Ассоциации шведской фармацевтической промышленности (LIF) [3] утверждает, что человек «... выделяет частицы кожи размером 10–300 мкм... непрерывно... со скоростью 5–15 г/сут». Далее эта публикация указывает, что эти частицы кожи, имеющей «нормальную для кожи флору ... в основном, грамм-положительные бактерии», попадают в окружающую среду.

Согласно Лундквисту (Lundqvist) и Рейнмюллер (Reinmüller) [4] «В чистых помещениях главным источником биозагрязнения является персонал».

Блумфилд (Bloomfield) [5] считает, что «загрязнения от операторов процесса должны быть определены как значительный фактор риска», и в дополнение к этому «во время обычной активности выделение частиц кожи составляет  $10^4$  частиц в минуту; большая часть этих частиц может содержать микроорганизмы, типичные для кожи».

Карлберг (Carlberg) [6] полагает, что «... персонал чистого помещения... не одетый в соответствующую деятельности одежду, может выделять до 10 млн мертвых частиц кожи и других частиц в воздух чистого помещения».

каждую минуту, большинство из которых могут содержать большое количество жизнеспособных микроорганизмов».

Таких заявлений было сделано достаточно, и широко бытовало мнение, что люди выделяют значительное количество частиц (в основном, частиц эпителия кожи) и вместе с ними большое число микроорганизмов. Если бы это было правдой, можно было бы ожидать, что высокая концентрация частиц, выделяющихся персоналом в чистых помещениях, соответствовала бы такой же высокой, или даже выше, концентрации микроорганизмов.

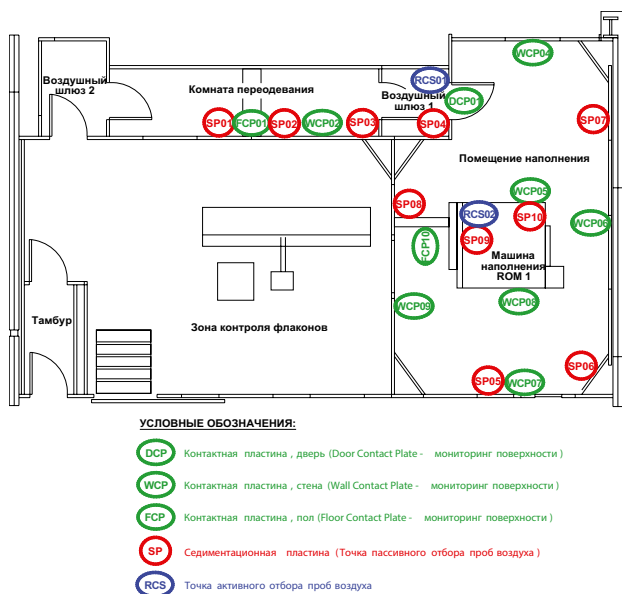
Тем не менее, в 1995 г. Джонс (Jones) с коллегами [7] провели ряд испытаний установки «выдувание – наполнение – герметизация» (Blow-Fill-Seal, BFS), расположенной в чистом помещении, с наполнением стерильной питательной средой в асептических условиях, подвергая при этом процесс различным воздействиям со стороны окружающей среды. В качестве таких воздействий выступало нетипичное и неприемлемое поведение персонала в данном чистом помещении. Был проведен полный анализ микрофлоры в чистом помещении (седиментационные пластины, контактные пластины, отбор проб воздуха).

И было случайно замечено, что хотя концентрация нежизнеспособных частиц была, как и ожидалось, очень высокой, загрязнение жизнеспособными частицами было в значительной степени ниже, чем могло ожидаться.

Полученные результаты говорят о том, что целесообразно определять реальный уровень загрязненности воздуха микроорганизмами, выделяемыми персоналом в реальных условиях, т. к. этот уровень зависит от выполняемых действий.

### Чистое помещение

Используемое чистое помещение («ROM1») в прошлом использовалось для асептического наполнения лекарственных средств на оборудовании Rommelag BFS. Оборудование находилось на своем месте, но во время проведения экс-



**Рис. 1. План чистого помещения с указанием расположения точек отбора проб**

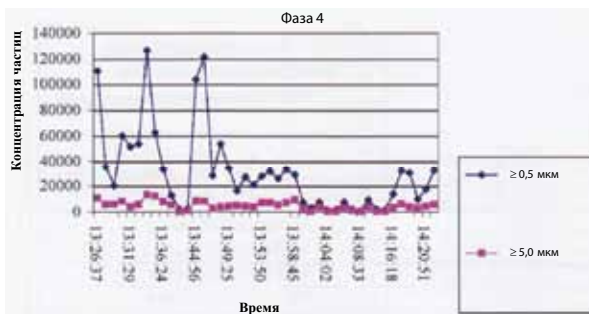
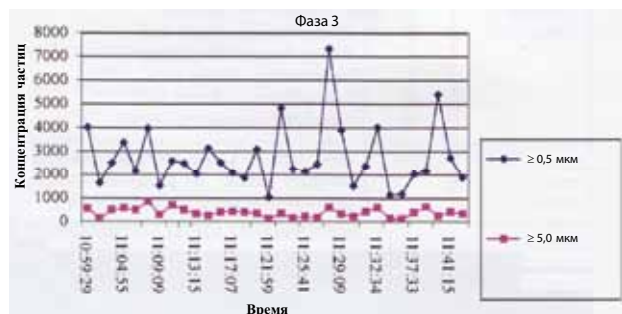
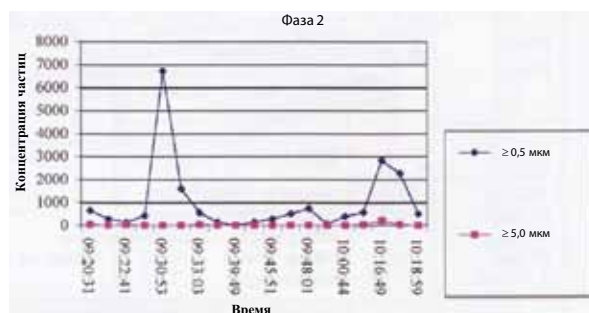
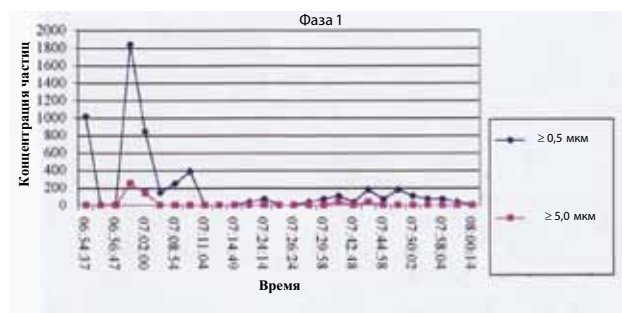
перимента не функционировало. Объем чистого помещения составляет 105 м<sup>3</sup> (рис. 1).

Воздух в помещение подается через финишные HEPA фильтры с воздухораспределитель-

ными решетками, установленными в подшивном потолке. В помещении пять приточных решеток и четыре вытяжных из нижней части помещения. Класс помещения в эксплуатации соответствует зоне С, что подтверждено испытаниями (аттестацией) (эти данные справедливы только для фаз 1 и 2 данного эксперимента). Кратность воздухообмена составляет 50 ч<sup>-1</sup>. Данные о перепадах давления, температуре и относительной влажности во время проведения эксперимента даны ниже.

В данном помещении в течение 12 недель до проведения эксперимента не проводилось производственных операций (13 ноября 2009 г.). Тем не менее, весь этот период в помещение подавался чистый воздух, прошедший HEPA фильтры. За три дня до эксперимента помещение и все оборудование внутри него было полностью очищено и продезинфицировано в соответствии с установленными инструкциями.

Использовался счетчик частиц MetOne 3313, активный пробоотборник для контроля микроорганизмов в воздухе RCS, седиментационные и контактные пластины, персонал одет в одежду для чистых помещений для зон А/В.



**Рис. 2. Контроль нежизнеспособных частиц**

## Эксперимент

Эксперимент состоял из пяти 1-часовых фаз (рис. 2), время определялось секундомером. Между фазами выдерживался период времени для очистки не менее 15 мин без присутствия персонала. Между фазами 3 и 4 перерыв составил 90 мин.

Таблица 1. Расположение точек отбора проб (мониторинга)

Вид отбора проб	Номер позиции	Место расположения
Седиментационная пластина	1	Комната переодевания – «грязная» сторона
	2	Комната переодевания – «чистая» сторона
	3	Комната переодевания – дверь в воздушный шлюз
	4	Воздушный шлюз в помещение наполнения
	5	Помещение наполнения – правая сторона
	6	Помещение наполнения – задний правый угол
	7	Помещение наполнения – задний левый угол
	8	Помещение наполнения – передняя часть помещения
	9	Передняя часть машины наполнения – верхняя часть
	10	Задняя часть машины наполнения – верхняя часть
RCS+пробоотборник воздуха	1.1	Воздушный шлюз в помещение наполнения
	1.2	Воздушный шлюз в помещение наполнения
	2.1	Помещение наполнения – верхняя часть машины наполнения
	2.2	Помещение наполнения – передняя часть комнаты на уровне коленей
Контактная пластина	1	Комната переодевания – переходная скамья
	2	Комната переодевания – чистая стена
	3	Воздушный шлюз в помещение наполнения – дверь
	4	Помещение наполнения – левая стена
	5	Машина наполнения – левая сторона
	6	Помещение наполнения – задняя стена
	7	Помещение наполнения – правая стена
	8	Машина наполнения – правая сторона
	9	Помещение наполнения – передняя стена
	10	Передняя сторона машины наполнения – пол
Частицы (счетчик частиц)	–	Пробы (1 фут <sup>2</sup> ), отбираемые в течение 1 мин в случайном порядке с помощью портативного счетчика частиц (приведенные в м <sup>3</sup> )

Во время каждой фазы дважды отбирались пробы воздуха (время отбора пробы 20 мин) объемом 1 м<sup>3</sup> каждым из двух RCS+ пробоотборников. Первый начинал отбор пробы в момент входа персонала, второй отбирал пробу по прошествии 30 мин. В самом чистом помещении («помещение наполнения») первая RCS проба воздуха отбиралась над машиной BFS (RCS02, см. рис. 1), вторая проба отбиралась прямо перед ней на уровне коленей (табл. 1).

Были проведены следующие пять 1-часовых фаз:

1. Персонал отсутствует. Один полностью одетый оператор в начале теста устанавливал пластины, включал счетчики и т. д.

2. Три человека, одетые в одежду для чистых помещений, с масками, перчатками и бахилами; стоят неподвижно или двигаются очень медленно.

3. Присутствуют три человека, маски и перчатки сняты, вместо бахил надета пластиковая обувь. Двигаются довольно быстро.

4. Три человека одеты в обычную домашнюю одежду (рубашки/свитера/брюки/туфли), двигаются и общаются обычным способом.

5. Три человека одеты в нижнее белье (футболки/шорты/тренировочные штаны) и выполняют энергичные движения.

## Результаты

Дополнительно между фазами 4 и 5 один полностью одетый оператор кратковременно

возвращался в чистое помещение для проверки установления базового фона частиц (нулевого счета) (табл. 2).

Период очистки (около 20 мин) был проведен между испытаниями 4 и 5 для того, чтобы удостовериться, что поток воздуха успешно удалил загрязнения (частицы) из помещения во время очистки.

Средние концентрации нежизнеспособных частиц для каждой фазы приведены в табл. 3.

График, показывающий средние значения концентрации нежизнеспособных частиц в каждой фазе, а также значения концентрации жизнеспособных частиц (седиментационные пластины 5–6, RCS 2.1 и 2.2) показаны на рис. 3. Для всех фаз 90 % всех обнаруженных

Таблица 2. Концентрация частиц в 1 м<sup>3</sup> после периода очистки между испытаниями 4 и 5

Время окончания счета	Размер частиц, мкм	
	≥ 0,5	≥ 5,0
14:44:14	1306	0
14:45:19	71	0
14:46:24	141	0
14:47:33	35	0
14:48:38	35	0
Среднее значение	317,6	0



Таблица 3. Отношение концентрации частиц  $\geq 5,0$  мкм к значению RCS

Значение	Номер испытания				
	1	2	3	4	5
Средняя концентрация частиц $\geq 5,0$ мкм в $1 \text{ м}^3$	205,1	987,8	2712,2	30972,3	117094,2
Средняя концентрация частиц $\geq 5,0$ мкм в $1 \text{ м}^3$	17,0	20,4	378,8	4566,7	10864,0
Среднее значение RCS ( $\text{КОЕ}/\text{м}^3$ )	0,0	0,0	8,5	73,5	218,5
Среднее значение КОЕ на седиментационной пластине	0,0	0,0	1,0	4,7	25,2
Отношение среднего значения RCS ( $\text{КОЕ}/\text{м}^3$ ) к средней концентрации нежизнеспособных частиц $\geq 5,0$ мкм в $1 \text{ м}^3$	0,0000	0,0000	0,0224	0,0161	0,0201
Среднее значение КОЕ на седиментационной пластине к средней концентрации нежизнеспособных частиц $\geq 5,0$ мкм в $1 \text{ м}^3$	0,0000	0,0000	0,0026	0,0010	0,0023

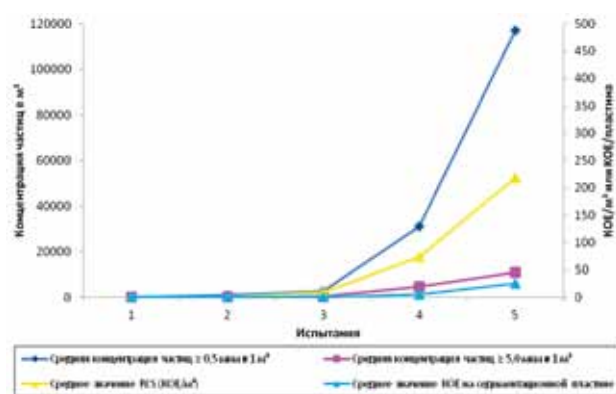


Рис. 3. Средние концентрации нежизнеспособных и жизнеспособных частиц в зависимости от номера испытания

микроорганизмов составляет *Micrococcus spp.* и другие кокки, присутствующие на человеческой коже. Также были обнаружены *bacterial spp.*, обычно не присутствующие на коже человека.

### Выводы

В подтверждение предыдущих утверждений, можно указать следующее:

1. Персонал в чистых помещениях, одетый в соответствии с требованиями GMP ЕС (Приложение 1), соблюдающий правила поведения в чистых помещениях, является источником незначительных загрязнений, уровень которых не представляет существенного риска для правильно защищенного продукта.

2. Хотя в фазах 3, 4 и 5 увеличение числа нежизнеспособных частиц размером  $\geq 5$  мкм сопровождалось увеличением числа микроорганизмов в точках отбора проб (RCS), фактические данные оказались значительно ниже, чем можно было предположить, основываясь на ранее опубликованных материалах. Получены данные, что приблизительно 2 % частиц  $\geq 5$  мкм несут на себе микроорганизмы. В фазах

1 и 2 уровни были слишком низкими для любых сходных замечаний.

3. Для всех фаз 90 % обнаруженных микроорганизмов составили *Micrococcus spp.* и другие кокки, типичные для кожи человека.

4. Предельные значения концентраций частиц и КОЕ, установленные GMP ЕС [9], были превышены только в фазах 4 и 5. Пределы для контактных пластин для всех фаз не были превышены. Это означает, что контактные пластины показывают эффективность уборки помещения и очистки оборудования, а не влияние персонала.

### Литература

1. Prout G. The nature and the environmental impact of control of floor level contamination. EJPPS 2009; 14(1): 13–18.
2. Whyte W., Hejab M. Particle and microbial airborne dispersal from people. EJPPS 2007; 12(2): 39–46.
3. LIF Sweden Hygiene Recommendations Stockholm, 1972.
4. Lundqvist B., Reinmüller B. Monitoring of efficiencies of microbial impaction air samplers EJPPS 2008; 13(4): 93–97.
5. Bloomfield S. Microbial contamination: spoilage and hazard in Guide to microbiological control in pharmaceuticals ed. Denyer S. and Baird R. Ellis Horwood 1990, p. 33.
6. Carlberg D. in Cleanroom microbiology, 2<sup>nd</sup> Edition, CRC Press, 2005.
7. Jones D., Topping P., Sharp J. Environmental microbial challenges to an aseptic blow-fill-seal process – a practical study J Pharm Sci Technol 1995; 49(5): 226–234.
8. Vehvilainen T., Karp M. Keratin proteins as an indicator to monitor human particle contamination in cleanrooms EJPPS 2006; 11(4): 101–107.
9. EU Guidance on Good Manufacturing Practice Annex 1 (November 2008).

Перевод – К. Исакова,  
ООО «Инвар-проект»

## Анализ осаждения частиц в реальном времени приведет к революции

*С. ван Левен, руководитель отдела развития бизнеса, компания Technology of Sense (Нидерланды)*

Чистые помещения служат для защиты продукции от взвешенных в воздухе частиц. Следует иметь в виду, что качество продукта страдает не от мелких частиц, находящихся в воздухе, а от больших частиц, оседающих на продукт. Экспериментальная оценка процесса осаждения до последнего времени требовала применения громоздких и дорогих методов.

Компанией Technology of Sense предложен прибор ARMON. Это доступная автономная система анализа осаждения частиц, которая меняет ситуацию кардинально. Система может использоваться для аварийной сигнализации, для обучения персонала, обнаружения источника осаждения частиц и даже для установления стандартов по осаждению частиц в чистых помещениях.

Большие частицы с размерами от 10 до 100 мкм оседают на продукт даже в самых лучших чистых помещениях. Это может показаться невозможным при полной фильтрации воздуха и направленных воздушных потоках, но для чистых помещений, в которых работают люди и применяются механизмы, это – реальность. Фильтрация воздуха от частиц позволяет быть уверенным, что воздух, поступающий в помещение, фактически свободен от частиц и, безусловно, не содержит таких больших частиц. Это необходимое условие для чистого производства, но недостаточное. Применяемое оборудование и персонал являются причиной осаждения частиц в чистых помещениях. Ходьба и выполнение каких-либо действий вызывает образование частиц, уборка и другие

воздействия на поверхности приводят к повторному попаданию частиц в воздух. Чем ближе это происходит к критической для продукта поверхности, тем больше вероятность осаждения частиц на продукт. Хотя хорошие чистые помещения проектируются так, чтобы частицы не оседали на критических поверхностях, эта защита никогда не бывает полной. Большие частицы особенно маловосприимчивы к потокам воздуха.

### Осаждение частиц

Чтобы предотвратить осаждение частиц и тем самым повысить защиту процессов в чистых помещениях, важно найти причины осаждения и иметь возможность измерить его. Современные методы для определения значения осаждения частиц основаны на применении пластин, которые помещаются на поверхность на минимальный период времени, обычно на 24 ч. Эти пластины нужно аккуратно поместить в точки отбора проб, а затем собрать так, чтобы не привнести на них загрязнения во время проведения этих операций. После этого пластины обычно вручную помещают в какой-либо анализатор чистоты поверхности. Такой анализ занимает, как правило, большое количество времени и является высокочувствительным. Прибор выдает распределение частиц по размерам, которое может быть преобразовано в класс осаждения частиц (PDC). Вся эта трудоемкая работа в результате дает ограниченное количество информации, хотя она и полезна.

### Индикация

Коос Агрикола, оператор чистого помещения в г. Осé, Нидерланды, показал, что определение PDC может использоваться для наглядной демонстрации эффективности различных мер по обеспечению чистоты, например, более частой уборки и применения более качественной одежды. С помощью установки большого числа пластин в различных точках он также определил единицы оборудования (или работников), которые выделяют наибольшее число частиц. Это требует больших затрат труда, тщательного выполнения всех действий и особенной выносливости. Из-за этого данный метод применяется редко. Кроме того мониторинг PDC часто проводится с большой периодичностью или не проводится вообще. И даже когда он все



Рис. 1. Система ARMON



*Рис. 2. Система APMON: база и контроллеры*

же проводится, его результаты получают более чем через 24 ч, в то время как продукции может быть нанесен значительный вред. Наконец, нет современных международных стандартов на методы по контролю осаждения частиц, так как не существует доступной методики измерений.

### **Экспресс-анализ**

APMON (Advanced Particle MONitor) изменил данную ситуацию. Оптическая система автоматически дает изображение поверхности площадью 60 см<sup>2</sup> с периодом в несколько минут. Каждое последующее изображение сравнивается с предыдущим, считая любые новые частицы и определяя их размеры. Эти данные автоматически и непрерывно преобразуются в значения PDC. Система состоит из контроллера (могут подключаться до шести контроллеров, так что можно определять PDC в шести разных точках одновременно) и базы, которая выполняет расчеты и хранит данные. Когда число осевших частиц в промежутке между двумя соседними снимками превышает допустимый предел, может включаться сигнал тревоги. Пользователь сам устанавливает уровень тревоги (или допустимый PDC), так же как и место вывода сигнала тревоги – непосредственно на рабочий контроллер, центральную станцию или на щит управления чистого помещения. APMON требует самого простого технического обслуживания. Периодически требуется замена одноразового контрольного картриджа, на который оседают частицы. Частота его замены определяется состоянием чистого помещения и может варьироваться от двух до трех недель. Система автоматически калибруется при установке нового картриджа и далее при каждом снимке. Данные

сохраняются автоматически и легко извлекаются из системы.

### **Стандарт**

При подготовке и определении PDC чистых помещений с использованием APMON не требуется больших затрат труда. Но главное преимущество данной системы состоит в том, что анализ проводится в реальном времени и фактически в 150 раз быстрее, чем измерения, выполняемые по существующим методикам. Это позволяет применять направленные действия (остановить производство, укрыть пациента), которые могут контролировать вред, вызванный резким увеличением числа оседающих частиц. Кроме того, устройство практически безошибочно показывает, что причиной резкого увеличения числа оседающих частиц является, например, уборка пола, перемещение большого числа людей во время обеденного перерыва или неопытный оператор. Таким образом, APMON идеально подходит как для обучения персонала, так и для контроля качества в чистых комнатах и операционных. Все больше причин появляется для принятия стандартов по PDC для разных типов чистых помещений. Несомненно, работники чистых помещений и другие эксперты понимают значение APMON. Недавно прибор получил премию the Cleanroom Innovation Award на выставке Cleanzone 2012 во Франкфурте, Германия. Не менее 80 % посетителей проголосовали за APMON, выбирая среди пяти номинантов.

Мы ожидаем, что APMON произведет революцию в области контроля чистых помещений. Нечастые измерения концентрации частиц в воздухе останутся необходимыми для проверки качества фильтрации воздуха. Но рабочей лошадкой в области контроля загрязнений станет анализ осаждения частиц.

Более подробную информацию можно узнать на нашем сайте [www.apmon.eu](http://www.apmon.eu), отправив запрос по электронной почте [info@technologyofsense.com](mailto:info@technologyofsense.com) или по телефону +31 53 480 3634.

Также нас можно будет найти на салоне «ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ», LOUNGE 2013, 5 – 7 февраля 2013 г., г. Карлсруэ, Германия.

*Перевод – К. Исакова,  
ООО «Инвар-проект»*



## ГОСТ Р ЕН 12297–2012 «Биотехнология. Оборудование. Методы контроля приспособленности к стерилизации»

*Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ЕН 12297:1998 «Биотехнология. Оборудование. Руководство по процедуре испытаний для контроля стерилизуемости» (ЕН 12297:1998 «Biotechnology – Equipment – Guidance on testing procedures for sterilizability»).*

### Содержание

1. Область применения
2. Термины и определения
3. Испытания
4. Документация

Приложение А (справочное). Методы контроля приспособленности к стерилизации

Приложение В (справочное). Информация о методах контроля приспособленности к стерилизации

Приложение С (справочное). Библиография

### 1. Область применения

Настоящий стандарт представляет собой руководство, предусматривающее общие процедуры для оценки приспособленности к стерилизации оборудования (отдельных компонентов и агрегатов оборудования), используемого в биотехнологических процессах.

Настоящий стандарт содержит руководство по оценке приспособленности к стерилизации биотехнологического оборудования с учетом возможного выделения в процессе работы микроорганизмов, способных представлять угрозу безопасности работающему персоналу (нарушить правила гигиены труда) и/или окружающей среде.

### 3. Испытания

#### 3.1 Общие положения

Испытания на приспособленность к стерилизации необходимы для того, чтобы убедиться в том, стерилизуемо ли оборудование и в какой степени может быть устранен потенциальный риск для здоровья работающего персонала и/или для окружающей среды. В частности, необходимо установить, что режим работы оборудования обеспечивает инактивацию используемых микроорганизмов до такой степени, что обслуживающему персоналу и окружающей среде остаточное количество микроорганизмов не будет представлять вреда. Методика испытаний должна предусматривать получение уместной информации о том, что соответствующая приспособленность к стерилизации может быть достигнута.

#### 3.2 Методология

Чтобы определить приспособленность к стерилизации установки или оборудования, необходимо выбрать и указать соответствующий

метод испытаний или комбинацию методов испытаний (см. приложения А и В):

а) определить соответствующий индикатор, касающийся предполагаемого использования оборудования;

б) выбрать аналитический метод для количественной оценки критерия, относящегося к данной установке или оборудованию. Предпочтительно, чтобы соответствующий биологический индикатор был безвредным для работника и/или окружающей среды;

с) составить протокол стерилизации, включающий, как минимум, спецификацию на стерилизующий агент и способ его применения.

#### 3.3 Методика испытаний

Проводить испытания необходимо следующим образом:

а) поместить индикатор внутрь оборудования или установки, чтобы он находился там в условиях, соответствующих данному процессу;

б) пользуясь аналитическим методом, указанным в 3.2, определить количество субстанции индикатора и время стерилизации, соответствующие данному процессу;

с) в соответствии с 3.2 составить протокол испытаний установки и оборудования, испытываемых на приспособленность к стерилизации;

д) используя аналитический метод, выбранный в соответствии с 3.2, определить количество индикатора, находящегося в оборудовании или установке после проведения процесса стерилизации;

е) пользуясь полученными данными, вычислить показатели приспособленности к стерилизации оборудования или установки;

ф) установить класс приспособленности к стерилизации испытываемого оборудования в соответствии со стандартом на оборудование с учетом выбранного индикатора и данных протокола стерилизации.

#### 3.4 Выбор метода испытаний

Если результаты метода испытаний должны быть получены быстро и имеются ограничения в объеме работы, необходимой для демонстрации приспособленности к стерилизации, следует использовать косвенные методы испытаний. Однако непрямые методы можно использовать, если доказана действительная корреляция

между измеряемым эффектом и желаемыми показателями работы.

### 3.5 Прямые методы испытаний

Эффективность стерилизационного цикла может быть показана анализом неразбавленных проб питательной среды, подвергнутых стерилизации, и проведением микробиологического анализа этих проб. Микробиологические контрольные пробы обычно делают путем внесения в исследуемое оборудование или его компоненты репрезентативного количества соответствующей питательной среды с добавлением в нее индикаторных микроорганизмов.

### 3.6 Косвенные методы испытаний

Косвенные методы испытаний используют, когда прямые методы неприменимы или являются неподходящими. Они могут быть подтверждены прямым методом испытаний с учетом двух основных физических и/или химических параметров, которыми являются время обработки и требуемая температура или доза. Эти два параметра должны контролироваться внутри определенных блоков оборудования в местах, которые считаются наихудшими с точки зрения условий стерилизации и определяемыми либо прямыми методами испытаний, либо расчетом по методу анализа риска.

## 4. Документация

Производитель/поставщик и/или пользователь должны разработать и документально оформить методы испытаний, используемые для оценки приспособленности к стерилизации компонентов или отдельных блоков оборудования. Такая документация должна включать применяемые условия испытаний (метод испытания, индикатор и аналитическую процедуру) и результаты испытаний.

### Приложение А Методы контроля приспособленности к стерилизации

На рисунке А.1 приведено руководство по принятию решения о приспособленности оборудования к стерилизации.

На рисунке А.2 приведено руководство по выбору подходящего метода испытания. Эти методы приведены в таблицах А.1 и А.2.

### Приложение В Информация о методах контроля приспособленности к стерилизации

#### В.1 Введение

Обязательными условиями, влияющими на выбор метода выявления и/или определения (показателей эффективности приспособленно-

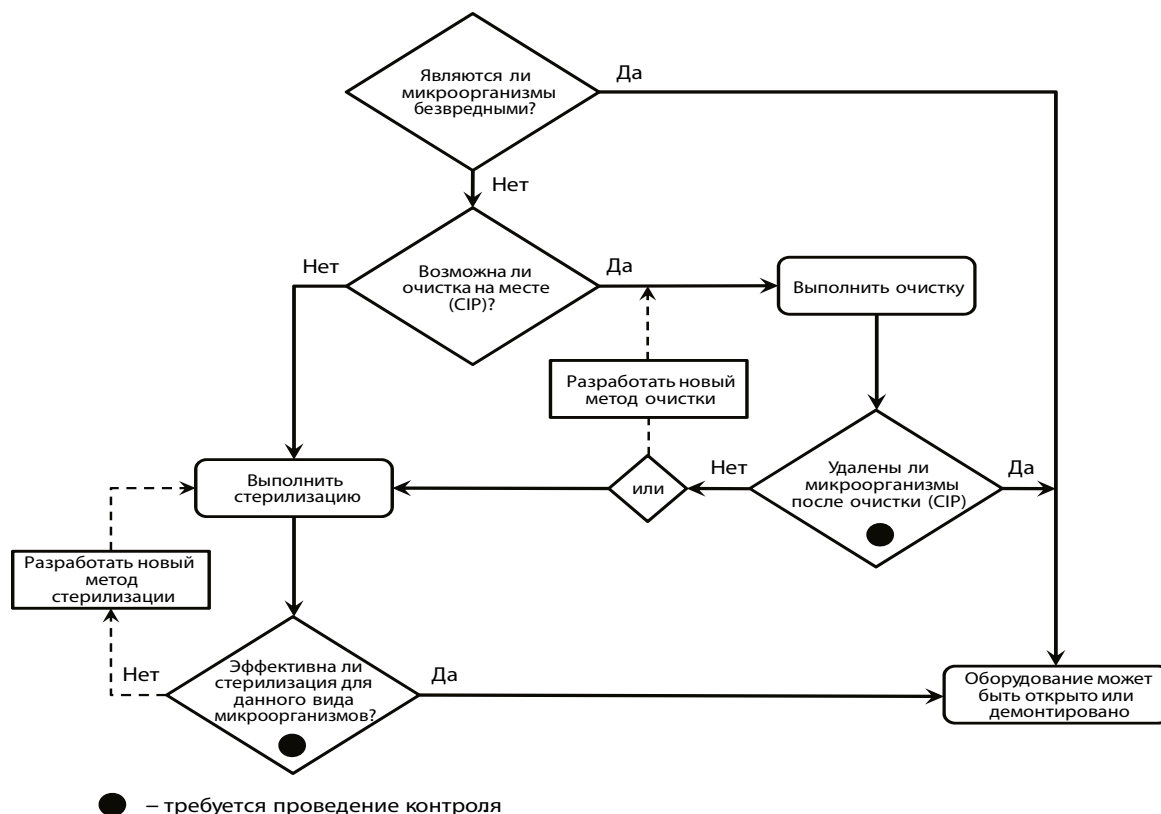
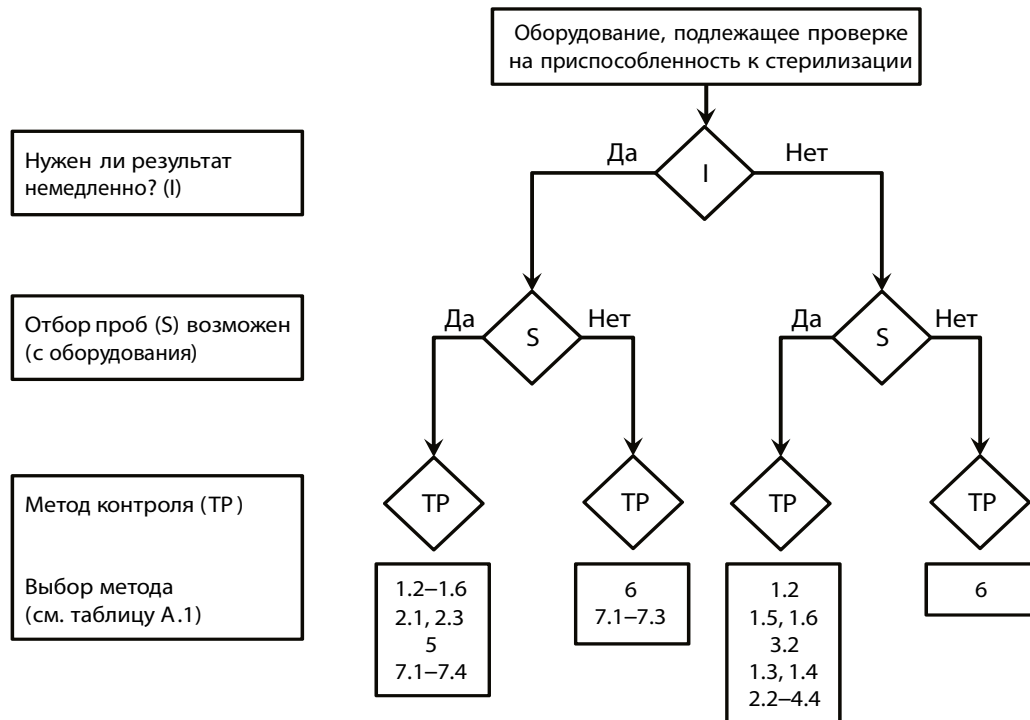


Рис. А.1. Схема принятия решения о приспособленности оборудования к стерилизации и проверке ее эффективности стандартными методами



**Рис. А.2. Порядок выбора метода испытаний на приспособленность к стерилизации**

**Таблица А.1. Прямые методы контроля приспособленности к стерилизации**

№ п/п	Методы контроля	Замечания	Требуется ли отбор проб	Немедленные результаты	Ссылки (см. приложение С. Библиография)
1	Индикаторные микроорганизмы (суспендированные)				
1.1	Мутность	Включая слипшиеся/инактивированные	Да	Нет	[3]–[5], [7], [11]–[14], [16]
1.2	Полимеразноцепная реакция ДНК/ иммунологические методы		Да	(Да)	[18]
1.3	Посев на чашки Петри		Да	Нет	[3]–[5], [7], [11]–[14]
1.4	Микроскопические (эпифлуоресцентные)		Да	Нет	[3]–[5], [7], [11]–[14]
1.5	Мониторинг субстрата/ продукта		Да	(Да)	
1.6	Микрокалориметры		Да	(Да)	[17]
2	Индикаторные микроорганизмы (иммобилизованные)				
2.1	Полимеразноцепная реакция ДНК/ иммунологические методы	Флаконы/полоски/пробирки	Да	(Да)	[20]
2.2	Визуальные/ изменение цвета		Да	Нет	[5], [11]–[14]
2.3	Микроскопические		Да	Нет	[5], [11]–[14]
3	Взятие мазков				
3.1	Посев на чашки Петри		Да	Нет	[17], [18]
3.2	Визуальный		Да	Нет	[17], [18]
4	Контроль питательной среды				
4.1	Мутность		Да	Нет	[3]
4.2	Посев на чашки Петри		Да	Нет	[3]
4.3	Микроскопические		Да	Нет	[3]
4.4	Мониторинг субстрата/ продукта		Да	Нет	[3]

сти к стерилизации), являются: минимальный требуемый объем пробы, необходимые асептические условия, позволяющие избежать вторичного инфицирования, способного повысить

вероятность получения ложноположительных результатов, питательные среды, необходимые для эксперимента, и время инкубирования проб.



*Таблица А.2. Косвенные методы контроля приспособленности к стерилизации*

№ п/п	Методы контроля	Замечания	Требуется ли отбор проб	Немедленные результаты	Ссылки (см. приложение С. Библиография)
5	Температура/ продолжительность пробы		(Да)	Да	[4], [5], [7], [8]
6	Температура/ продолжительность ультрафиолетового облучения			Да	[6]
7	Стерилизующий агент				
7.1	рН		Да	Да	[3], [5], [13]
7.2	Мутность		Нет	Да	[3], [5], [13]
7.3	Проводимость		Нет	Да	[3], [5]
7.4	Анализ газа	Формальдегид, окись этилена, перекись водорода	Да	Да	[5]

Поскольку на эффект стерилизации оказывает влияние остаточное количество загрязнений после начала процесса стерилизации, то способность к очистке оборудования может быть важным критерием эффективности стерилизации. Таким образом, технические меры по повышению способности оборудования к очистке в большинстве случаев могут способствовать увеличению способности этого оборудования к стерилизации.

## **В.2 Информация о прямых испытаниях**

### **В.2.1 Общая информация и определение пределов индикаторных микроорганизмов**

Непосредственное определение клеток методом микроскопирования возможно только в том случае, если число клеток выше 1000 – 10 000 клеток в 1 мл. Погибшие или инактивированные в результате процесса стерилизации питательной среды, например, кукурузного экстракта, клетки могут препятствовать интерпретации результатов таких испытаний. Определение колониеобразующих единиц на чашках с агаром требует лишь небольшого количества вносимой пипеткой жидкости, что обеспечивает низкий предел чувствительности метода.

## **В.3 Информация о косвенных испытаниях**

### **В.3.1 Контроль распределения температур или химического стерилизующего агента**

При условии, что тестовый микроорганизм определен, для оценки стерилизующего эффекта важны два физических параметра: время стерилизации или выдержки и температура или доза. В то время как общее время стерилизации

одинаково для всех компонентов частей оборудования, эффективная температура стерилизации зависит от теплопередачи к различным компонентам оборудования и их теплоемкости или от дозы химического стерилизующего агента и соответственно от их однородности. Таким образом, распределение температур и времени, необходимого для достижения гомогенных температур, является ключом для решения задач подобного вида.

### **В.3.2 Инфракрасный анализ**

Распределение температуры в биотехнологическом оборудовании может быть проведено непрямым методом с помощью инфракрасного анализа без демонтажа части оборудования.

### **В.4 Периодичность контроля стерильности**

Продолжительный срок работы биотехнологического предприятия с соблюдением стерильности требует различных периодов контроля в зависимости от типа культуры (времени роста микроорганизмов), которые должны составлять:

- Микробиологическая ферментация:
- ферментация бактериальных культур – 1 сут;
  - ферментация дрожжей – 3 сут;
  - ферментация грибов – 7 сут;
  - выращивание клеток млекопитающих – 28 сут;
  - выращивание растительных клеток – 28 сут.

Процессы ферментации некоторых бактериальных культур могут потребовать более длительного периода выращивания в силу низкой скорости роста, как, например, *Xanthomonas*, или если применяется непрерывный процесс.

# ГОСТ Р ЕН 12298–2012

## «Биотехнология. Оборудование. Методы испытаний на герметичность»

*Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ЕН 12298:1998 «Биотехнология. Оборудование. Руководство по процедуре контроля герметичности» (ЕН 12298:1998 «Biotechnology – Equipment – Guidance on testing procedures for leaktightness»).*

### Содержание

1. Область применения
2. Определения
3. Испытания
4. Документация

Приложение А (справочное). Руководство по выбору методов испытаний

Приложение В (справочное). Методы испытаний на скорость утечки

Приложение С (справочное). Библиография

### 1. Область применения

Настоящий стандарт представляет собой руководство, предусматривающее общие методы для оценки герметичности оборудования (отдельных компонентов и агрегатов оборудования), используемого в биотехнологических процессах. Настоящий стандарт является руководством по общим процедурам оценки герметичности оборудования (компонентов и узлов), используемого в биотехнологических процессах, в отношении проникновения микроорганизмов.

### 3. Испытания

#### 3.1 Общие положения

Выбор метода испытаний зависит от множества факторов, включая размеры оборудования, способности выдерживать давление и ограничения в выборе индикаторной жидкости. Руководство по выбору методов испытаний приведено в приложении А.

Чтобы получить необходимую информацию о герметичности, проект метода испытаний должен быть основан на соответствующем анализе степени риска.

Рекомендуемый метод испытаний для характеристики и сравнения эмиссии микроорганизмов из биотехнологического оборудования заключается в измерении утечек. Эти утечки следует рассматривать независимо от концентрации микроорганизмов внутри оборудования.

#### 3.2 Методология

Для определения герметичности установки или оборудования следует выбрать и описать со-

ответствующий метод испытаний или комбинацию методов испытаний.

#### 3.4 Выбор метода испытаний

Если результаты метода испытаний должны быть получены быстро и с ограниченными затратами сил, необходимых для демонстрации герметичности, следует использовать косвенные методы испытаний. Однако косвенные методы испытаний можно применять только в тех случаях, если доказана действительная корреляция между измеряемым эффектом и желаемыми показателями работы. Требуемая корреляция должна быть вычислена для каждой единицы оборудования или компонента оборудования.

#### 3.5 Прямые методы испытаний

##### 3.5.1 Аэрозоль

Примером прямого метода испытаний является метод количественного мониторинга аэрозольной эмиссии.

##### 3.5.2 Жидкость

Прямое измерение малых потоков жидкости при контроле утечки может быть достигнуто путем взятия смывов или использованием контактных пластин. В этом случае оценивают объем смывной жидкости. При большей утечке жидкость может быть собрана и определена концентрация микроорганизмов. В этом случае также делают оценку объема смывной жидкости.

#### 3.6 Косвенные методы испытаний

Косвенные методы могут быть использованы для определения утечки в форме аэрозолей или жидкости. Если имеется корреляция между эмиссией микроорганизмов и утечкой, то она должна быть использована и записана в отчете. При отсутствии такой корреляции результат косвенного метода испытания должен быть отмечен как скорость утечки на основе тест-метода с применением жидкости или трассера.

### 4 Документация

Производитель/поставщик оборудования или пользователь должен разработать и составить документ, описывающий процедуру(ы)

по оценке герметичности компонента или узла оборудования. Документ должен включать соответствующие условия испытаний (метод испытаний, индикатор, аналитические методы) и результаты испытаний.

## Приложение А Руководство по выбору методов испытаний

### А.1 Общие положения

Рисунки А.1 – А.2 представляют собой руководство по выбору метода испытаний оборудования. Внизу каждого графика имеются нумерованные ссылки на предлагаемые методы испытаний. Методы испытаний и их номера представлены в таблице А.1. Следующие пункты дают информацию о выборе критериев.

**Таблица А.1. Методы испытаний на герметичность**

Номер	Метод испытания
1	Падение давления – газ/воздух
2	Падение давления – жидкость
3	Использование гелия
4	SF <sub>6</sub> /фреоновая проба
5	Теплопроводность
6	Ультразвук
7	Звуковой (только мониторинг)
8	Жидкие красители
9	Пузырьковый точечный (только фильтры)
10	Появление пузырьков с (только качественный)
11	Электронный счетчик частиц
12	Индикаторный аэрозоль (NaCl)
13	Аэрозоль продукта (не содержащий микроорганизмы)
14	Качественный мониторинг биоаэрозоля
15	Количественный мониторинг биоаэрозоля
16	Смывы с поверхностей
17	Поверхностная проводимость
18	Визуальный осмотр (только качественный)
19	Непроницаемость для бактерий

### А.2 Проведение классификации (ПК) или предварительная эксплуатационная проверка (ПЭП)

ПК осуществляют тогда, когда технические характеристики оборудования соответствуют стандарту. ПК может быть произведено производителем или покупателем оборудования (например, при комиссионной проверке оборудования).

ПЭП может быть осуществлена после стерилизации, очистки, проведения технического обслуживания или после инцидента, повлекшего за собой внеплановое попадание микроорганизмов в рабочее помещение или окружающую среду.

### А.3 Получение быстрых результатов

Некоторые методы испытаний, прежде чем будут получены приемлемые результаты, требуют некоторых затрат времени на подготовку. Это не создает особых проблем, если речь идет об испытаниях оборудования в целом. Проблема возникает тогда, когда есть необходимость испытания множества компонентов в ограниченное время.

### А.4 Объем оборудования

Вопрос об объеме оборудования является относительно спорным, однако с ним связано одно важное обстоятельство, касающееся некоторых методов испытаний. Например, более точно стабильность поддержания давления достигается в оборудовании небольших объемов. Помимо этого если при контроле герметичности используется такой газ, как гелий, то поддержание давления в оборудовании может оказаться слишком дорогостоящим.

### А.5 Опрессовка оборудования при давлении выше рабочего

Некоторые из методов испытаний требуют, чтобы оборудование испытывалось при давлении, превышающем его нормальное рабочее давление, с испытательными давлениями, которые определяют расчетным путем, и принятыми в расчетных уравнениях коэффициентами.

### А.6 Доступ к оборудованию

Если элемент оборудования не удается проверить, нужно изменить поиск местоположения утечки таким образом, чтобы можно было повторить измерение. Необходимо обеспечить разумный доступ к потенциальным местам утечек. Доступ к местам утечек должен быть простым.

### А.7 Интрузивный метод испытаний

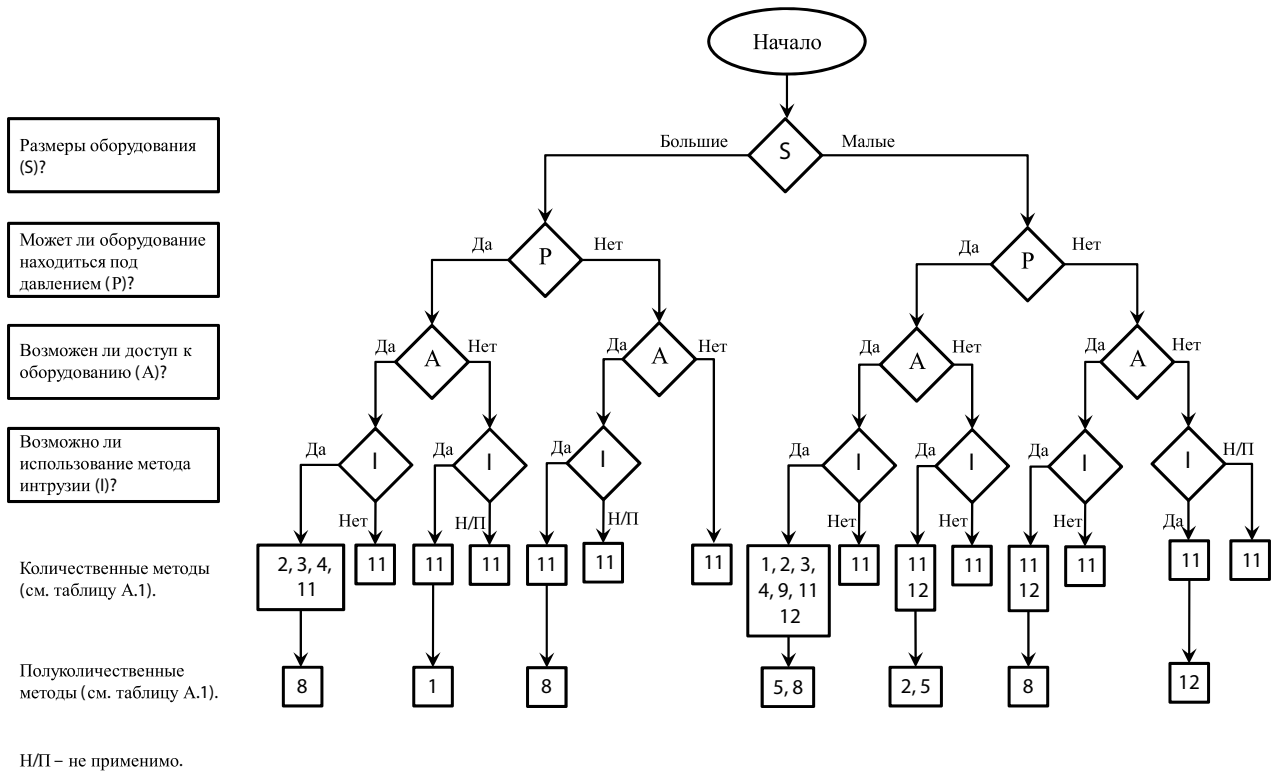
При интрузивном методе испытаний необходимо использовать иные жидкости, чем вводимые в оборудование рабочие жидкости. Это могут быть индикаторные газы или жидкости.

## Приложение В Методы испытаний на скорость утечки

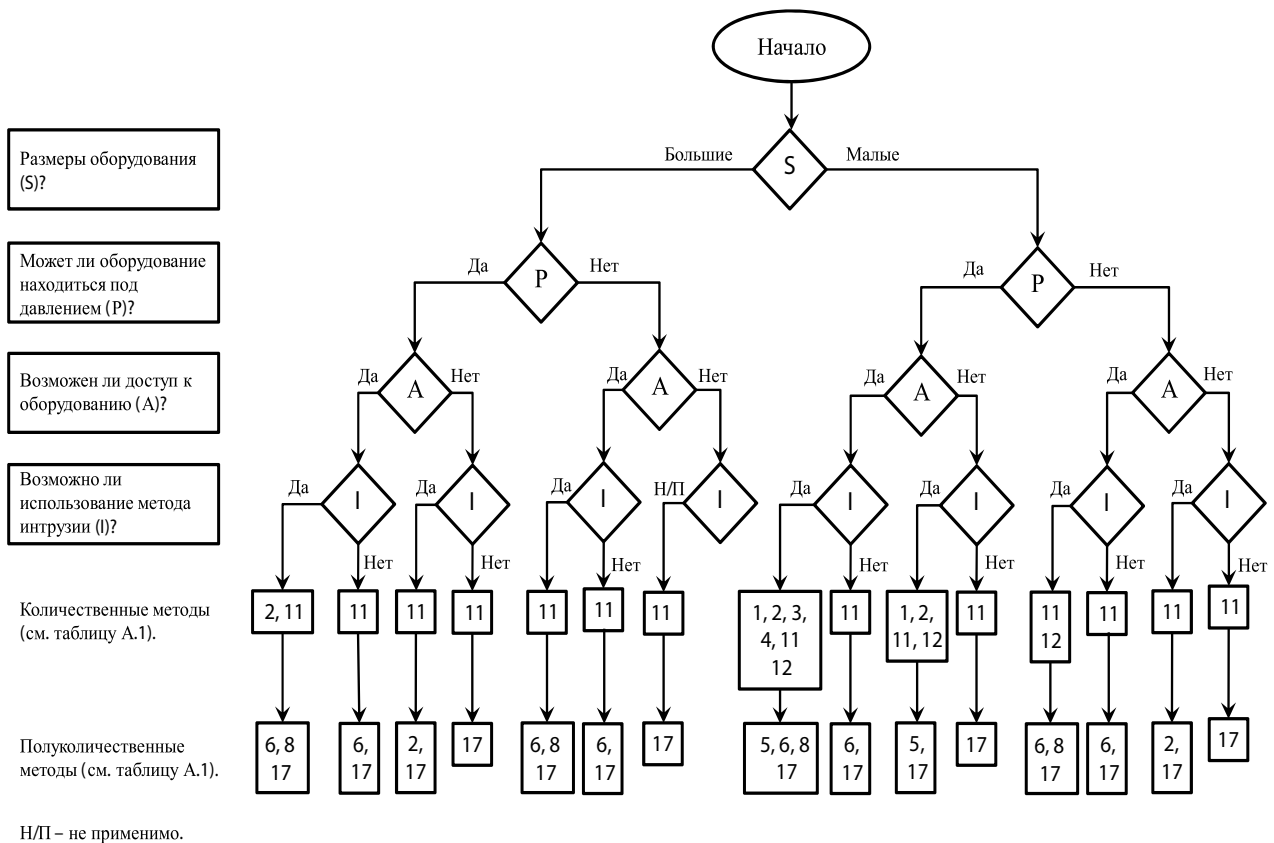
### В.1 Корреляция между косвенными и прямыми методами испытаний

Корреляция между косвенными и прямыми методами испытаний остается доступной из не-





**Рис. А.1. Дерево решений для выбора метода испытаний на герметичность (классификация и быстрые результаты)**



**Рис. А.2. Дерево решений для выбора метода испытаний на герметичность (предварительный контроль в эксплуатации и быстрые результаты)**

скольких научных отчетов, содержащих лишь небольшое число данных.

Корреляция основана на допущении гомогенности, которое означает, что, во-первых, концентрация микроорганизмов внутри оборудования однородна, во-вторых, концентрация внутри оборудования и в выходящем газе или жидкости одинакова.

### ***В.2 Испытание методом падения давления (газ или воздух)***

#### ***В.2.1 Общие положения***

Испытание методом падения давления является простым и прямым средством определения скорости утечки. Метод состоит в том, что испытываемую систему или оборудование заполняют газом, поднимают давление и записывают падение давления за определенный период времени. На практике пользуются записями с манометра или более точно с помощью датчика, подключенного к автоматическому записывающему устройству микропроцессора.

### ***В.3 Испытание методом падения давления (жидкость)***

Испытание методом падения давления жидкости является альтернативным по отношению к опрессовке газом. Испытуемую систему/оборудование полностью заполняют жидкостью (обычно водой). В системе повышают давление, и утечки обнаруживают визуально по появлению жидкости или по падению давления в системе в течение определенного времени.

### ***В.4 Индикаторные газы***

Индикаторные газы, такие, как гелий и шестифтористая сера (SF<sub>6</sub>), могут быть использованы вместо воздуха или воды. Смысл применения этих методов состоит в том, чтобы обнаружить места утечек для последующего ремонта. Другая причина состоит в том, что многие из этих методов испытаний весьма чувствительны.

### ***В.5 Звук и ультразвук***

Эти методы испытаний – очень быстрое и удобное средство обнаружения утечек в герметичных системах. Поток газа, истекающий с большой скоростью, сопровождается возникновением звука за счет турбулентности и кавитации. Эти звуковые возмущения могут передаваться через газовую среду, находящуюся под давлением, через конструкцию оборудования или через атмосферу, окружающую место утечки.

### ***В.6 Индикаторные жидкости – красители***

Для обнаружения мест утечек могут быть использованы индикаторы как в жидкой, так и в газообразной фазе. Жидкие индикаторные красители обычно состоят из масла или воды с индикаторным красителем для повышения видимости утечек. Например, для обнаружения микроутечек в водопроводных и газовых системах часто используют флуоресцирующие красители с применением в качестве источника света (365 нм) ртутных ламп.

### ***В.7 Точка пузырька – только фильтры***

Для определения целостности фильтрующих материалов для воздуха и жидкости, используемых в фармацевтической промышленности, следует привлекать опытного специалиста. Фильтр предварительно смачивают и затем постепенно повышают давление. Жидкость держится в фильтре за счет поверхностного натяжения.

### ***В.8 Формирование пузырька***

Обнаружение утечек по образующимся пузырькам – наиболее широко применяемый неразрушающий метод испытаний, поскольку он дешевый и простой, требует минимальной тренировки исполнителя и дает относительно быстрый результат, как для больших, так и для малых утечек.

### ***В.9 Электронный счетчик частиц***

Системы, использующие электронные методы для контроля, измерения и счета аэрозольных частиц, могут быть использованы для контроля молекул продукта и пыли, так же как микробные аэрозоли в биотехнологической промышленности. Такие устройства, которые могут быть оптическими или пьезоэлектрическими, не способны различать жизнеспособные и нежизнеспособные частицы. Контроль герметичности требует, чтобы испытываемое оборудование располагалось в помещении, свободном от присутствия частиц аэрозоля, чтобы измеренный аэрозоль относился только к испытываемому объекту.

### ***В.10 Индикаторные жидкости***

Как альтернатива микробным суспензиям могут быть использованы индикаторные жидкости. Методология сходна с определением скорости утечки, основанной на отборе проб и подсчете микроорганизмов как в форме аэрозолей, так и в жидкой форме.

## Пересмотр стандартов по биозагрязнениям ИСО 14698-1 и ИСО 14698-2

*Т. Харрисон, руководитель рабочей группы 2  
(WG2) ISO/TC 209, Великобритания*

### Ожидаемые преимущества новой схемы классификации по ИСО 14698

Преимущества новой редакции ИСО 14698 заключаются в том, что она позволяет пользователям и проектировщикам контролируемых помещений проводить классификацию производственной среды с позиции уровня микробиологической чистоты, не обязательно только с использованием классификации по числу и размерам аэрозольных частиц. Новым в рамках комплекса стандартов ИСО 14644 является то, что пользователь/разработчик может выбрать критические параметры производственной среды, необходимые для обеспечения надлежащего контроля качества продуктов, с гарантией, что последние будут соответствовать своему назначению. Комплекс стандартов ИСО 14644 содержит схемы, позволяющие проводить классификацию по аэрозольным частицам или частицам, лежащим на поверхности, аэрозольным или химическим частицам, находящимся на поверхности, и аэрозольным или находящимся на поверхности наночастицам. Это семейство стандартов помещено в «инструментальный бокс», из которого пользователь/разработчик может выбрать независимо критические параметры из соответствующего стандарта, комбинируя, по мере необходимости, несколько или выбрав один показатель. Например, необязательно класс 5 ИСО для аэрозольных частиц совпадет с классом 5 ИСО для наночастиц. Решение принимает пользователь/разработчик. Рабочей группе WG02 поручено подготовить рекомендацию Техническому комитету TC 209, останется ли стандарт ИСО 14698 в качестве отдельного стандарта или станет частью семейства стандартов ИСО 14644.

### Классификация

Исходная классификация проекта документа, созданная рабочей группой WG02, позволяет пользователю/разработчику определить целевые уровни микробиологической чистоты для контролируемых помещений. Естественно, типы и уровни микробиологической чистоты контролируемых помещений напрямую зависят от людей, процесса и продукта. Все три компонента подлежат соответствующему контролю, чтобы получить в итоге желаемые значения величин микробиологической чистоты.

Настоящий проект классификации предусматривает возможность определения видов микроорганизмов, представляющих интерес, а также ожидаемую частоту их появления (см. таблицу). К примеру, в контролируемых помещениях, используемых в пищевой промышленности, вполне может быть допустимо наличие некоторых видов бактерий, считающихся нормальными и безвредными для продукта. Вместе с тем, нахождение, например, сальмонеллы в том же помещении производства пищевых продуктов недопустимо. Проект классификации дает возможность пользователю/разработчику задать как приемлемый классификационный уровень для нормальных и безвредных видов микроорганизмов, так и другой классификационный уровень для нежелательных видов сальмонеллы.

### Проект классификации, предложенной рабочей группой WG02, КОЕ на поверхности

Класс загрязнения поверхности (SVC)	Допустимое количество (КОЕ)*	Площадь поверхности пробы
SVC <sub>x</sub> 1	<4	1 м <sup>2</sup>
SVC <sub>x</sub> 2	<40	1 м <sup>2</sup>
SVC <sub>x</sub> 3	<4	1 дм <sup>2</sup>
SVC <sub>x</sub> 4	<300	1 дм <sup>2</sup>
SVC <sub>x</sub> 5	>300	1 дм <sup>2</sup>

\* В сочетании с соответствующим уровнем заболеваемости.

<sub>x</sub> – Интересующий вид микроорганизма.

Разрешается использование промежуточных классов, например, SVC<sub>x</sub> 3,5.

### Новая глава 1116 Фармакопеи Соединенных Штатов

Эксперты комитета по микробиологии и надежности стерилизации Американского Фармакопейного комитета разработали пересмотренную версию главы 1116 Фармакопеи Соединенных Штатов «Микробиологический контроль и мониторинг асептических процессов».



Новая глава содержит прагматический взгляд на способность к достижению стерильности окружающей среды и предельные возможности существующих методов определения микробиологического загрязнения контролируемого пространства. Опираясь на Европейскую технологию использования изоляторов и барьерную технологию для достижения стерильности производственной среды, в этой пересмотренной главе Фармакопеи Соединенных Штатов эксперты признают, что обеспечить стерильность среды почти невозможно, если в этой среде присутствуют люди. Это определяет различные уровни чистоты в помещениях асептического производства, использующего разделительные барьеры, по сравнению с производствами, где физический барьер между присутствующими в помещении людьми и продуктом отсутствует. Это приводит к заключению, что классификация чистоты в помещениях асептического производства может быть определена как число случаев микробиологического загрязнения, выражаемых числом колониеобразующих единиц (КОЕ) в любой пробе. Перед наукой возникает вопрос предела (чувствительности) количественных измерений существующей технологии, который сводится к определению максимально допустимого числа КОЕ в пробе, взятой в помещении асептического производства. В упомянутой главе отмечается, что существующие методы измерения имеют количественный предел около 15 КОЕ, и этот факт используется для утверждения, что 14 КОЕ в пробе не стоит внимания. Только если уровни в пробах превышают 15 КОЕ, полученные результаты заслуживают изучения. Хотя методы измерения вполне корректны в отношении предела количественных оценок, эффективность улавливания частиц в очень чистых помещениях весьма невелика. Это происходит по причине ограниченных возможностей выявления КОЕ и относительно небольших объемов отбираемых проб. Таким образом, более подходящее определение при проведении исследований может быть основано на величине предела (чувствительности) метода. В этом случае отбор проб и метод инкубирования должны быть рассчитаны на то, что любая жизнеспособная частица имеет самый хороший шанс проявиться в форме КОЕ. Таким образом, можно утверждать, что предел обнаружения соответствующих (мезофильных) видов микроорганизмов, которые нас интересуют, в процессе асептических условий производства лекарственного препарата составляет 1 КОЕ и, следовательно, дальнейшее исследование микробиологической чистоты должно быть остановлено, если мы видим величину 1 КОЕ, а не 15 КОЕ.

### **Понятие «нормальной и безвредной», а также «нежелательной» микрофлоры в нестерильных помещениях**

Для продуктов, производимых в нестерильных условиях, определение и контроль некоторых специфических видов микроорганизмов более важен, чем определение и контроль других видов. К примеру, существуют некоторые продукты, защищенные добавлением консерванта, в отношении которых консервант эффективен, но существуют некоторые виды микроорганизмов, которые являются более устойчивыми к консерванту, и уровень таких видов микроорганизмов необходимо контролировать. Общие уровни содержания микрофлоры, обычно находящейся в производстве, могут считаться нормальными и безвредными, если они контролируются. Вместе с тем, микроорганизмы, устойчивые к действию консервантов, должны рассматриваться как нежелательные. Если какие-либо результаты мониторинга показывают присутствие даже следовых количеств таких видов микроорганизмов, эти результаты требуют проведения отдельного расследования.

### **Новая IMD технология**

Новая технология предлагает обнаружение в воздухе жизнеспособных частиц в режиме реального времени. Хотя, на первый взгляд, это может выглядеть как осуществление мечты, должны быть рассмотрены некоторые факторы прежде, чем эта технология может считаться осуществимой. На заседании рабочей группы WG02 обсуждался вопрос, в чем эта новая технология заключается. Например, эксперты WG02 дали понять, что некоторые особенности новой технологии позволят выявлять не только жизнеспособные микроорганизмы, но и частицы целлюлозы, попадающие в пробы от бумажной упаковки. С другой стороны, что, возможно, более интересно, это предстоящее обсуждение того, насколько существующие методы микробиологического мониторинга точны, и чем они отличаются от новой технологии. Существующие методы заключаются, главным образом, в осаждении микробных частиц на поверхность питательного агара в чашках Петри и последующее их инкубирование (в термостате). Эта технология отличается для некоторых видов микроорганизмов, таких как термофилы, ацидофилы, олиготрофы и анаэробы, которые являются «жизнеспособными, но не культивируемыми». Если эта новая технология на самом деле будет позволять выявлять все жизнеспособные частицы, то, вероятно, получаемые при этом результаты будут значительно отличаться от результатов, полученных существующими

методами, что приведет к выводу о возможно более высоких рисках загрязнения. На самом деле, это может быть и неплохо, но это может привести к необходимости улучшения процессов и производственной среды, что необязательно будет сопровождаться повышением качества продукции. В некоторых недавно опубликованных исследованиях с использованием хорошо известной специфической микрофлоры, которая эффективно выявляется с помощью современных методов, этот факт был подтвержден экспериментально. К тому же, идентификация изолятов часто бывает желательной для принятия решения, является ли данная микрофлора нормальной и безвредной или нежелательной. Идентификация может также помочь улучшению процесса, поскольку выявленные виды микроорганизмов могут указать на источник загрязнения. Экспертам рабочей группы WG02 было поручено собрать информацию по поводу этой важной технологии с тем, чтобы группа могла разработать обоснованное руководство.

### **Требования GMP при реализации IMD технологии**

Разработка классификации для всех отраслей промышленности представляет известную трудность из-за того, что в различных отраслях промышленности используются разные методы отбора проб и различные площади, с которых отбираются пробы. Например, в пищевой промышленности, по мнению экспертов, для взятия пробы с поверхности более 1 м<sup>2</sup> обычной практикой является использование стерильных губок, и результаты могут быть выражены величиной КОЕ/м<sup>2</sup>. В стерильных помещениях в соответствии с требованиями GMP единичная проба с поверхности отбирается с помощью контактной пластины диаметром 55 мм, и результаты выражаются величиной КОЕ, находящейся на этой поверхности. Дополнительная трудность создается соотношением предела обнаружения и предельной величины количественного определения. Эксперты потратили много времени на разработку общего языка, который может быть использован для установления требуемых пределов микробиологической чистоты для всех отраслей промышленности.

### **Пределы количественного определения и пределы обнаружения**

В рабочей группе WG02 возникло некоторое замешательство по поводу надлежащего при-

менения микробиологических методов количественной оценки уровней микробиологического загрязнения в контролируемых помещениях. В одной группе была единодушна – хотя новая технология, похоже, позволяет определить отдельные виды микроорганизмов, все же при пересмотре стандартов ИСО 14698 единицей измерения микробиологического загрязнения остается величина КОЕ. Тем не менее, другой стандарт ИСО предусматривает, что предел количественного определения для контактных пластин составляет более 4 КОЕ, если в пробе получены 2 КОЕ, поскольку этот метод не позволяет точно определить величину менее 4 КОЕ. Тем не менее, при определении предела обнаружения нежелательных видов микроорганизмов наличие лишь 1 КОЕ может свидетельствовать о потенциальной угрозе загрязнения. Таким образом, при определении классификационного уровня для контролируемых помещений, где наличие некоторых видов микроорганизмов должно быть исключено, последний должен выражаться в виде предела обнаружения, т. е. менее 1 КОЕ.

### **План предстоящей публикации**

В настоящее время рабочая группа WG02 на стадии разработки процесса стандартизации действует в соответствии с документом «Предварительные проекты новых стандартов». Технический комитет ТС 209 проголосовал за то, чтобы работа начиналась. Перед рабочей группой поставлена задача: подготовить проект документа, который может быть быстро превращен в «Проект технического комитета». На данный момент новый рабочий документ будет находиться в разработке. Международная организация по стандартизации (ISO) руководствуется строгими правилами в отношении сроков выполнения новой работы, что является гарантией того, что эта работа будет выполнена в срок. Рабочей группе придется подготовить Проект технического комитета, а затем в течение нескольких месяцев Проект международного стандарта (DIS). Предстоит большая работа по подготовке документа до передачи его экспертам. Руководитель группы экспертов полагает, что понадобятся, по крайней мере, еще два года, прежде чем мы увидим новый проект (DIS) ISO 14698.

*Перевод – А.Я. Найденов,  
член Совета АСИНКОМ  
д-р техн. наук, проф.*



# ФИЛЬТРЫ ВОЗДУШНЫЕ

ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ ЛЮБЫХ  
ТРЕБОВАНИЙ ЧИСТОТЫ



**ФИЛЬТРЫ КЛАССОВ G3 - H17  
ГОСТ Р 51251-99 (EN 779 и EN 1822)**

**Фильтрующие камеры  
(СКФ и ССФ)  
для размещения карманных  
и складчатых фильтров**



**Модули (МВ) для  
установки HEPA фильтров**



127 238, Москва, Дмитровское шоссе, д.46, к.2 тел. (495) 730-81-19; ф.(495) 482-27-01 e-mail: folter@folter.ru www.folter.ru  
Представительства: Санкт-Петербург (812) 320-53-34; Н.Новгород (8312) 58-75-16; Екатеринбург (343) 379-42-67 Украина - Харьков (057) 719-35-52



*Вода — наша специальность!*



## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ВОДОПОДГОТОВКА Комплексные решения

**Вода очищенная, высокоочищенная, вода для инъекций**  
*получение • хранение • распределение*

- Инжиниринг (от проектирования до сервисного обслуживания)
- Орбитальная сварка трубопроводов из нержавеющей стали
- Аудит и модернизация действующих систем на соответствие cGMP и рекомендациям FDA
- Валидация (DQ, IQ/OQ)



Ул. Красноказарменная, д. 17В, стр. 3  
111250, г. Москва, Россия  
www.mediana-filter.ru

Телефон: +7 (495) 66-00-77-1 (многоканальный)  
Факс: +7 (495) 66-00-77-2  
E~mail: info@mediana-filter.ru

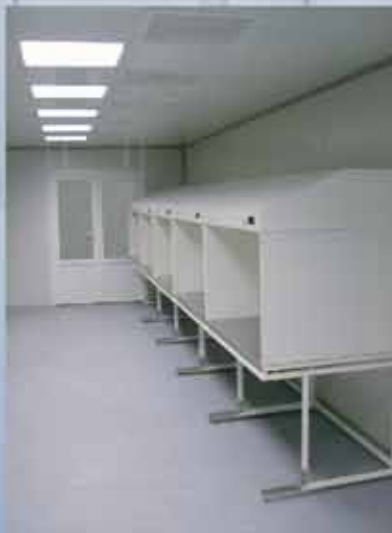




## ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И МЕДИЦИНЫ

### Проектирование и строительство:

- Проектирование промышленных производств в соответствии с требованиями GMP и ISO
- Проектирование чистых помещений для медицинских учреждений (операционные блоки, палаты интенсивной терапии, родильные залы)
- Строительство чистых помещений "под ключ"
- Подбор и шеф-монтаж технологического оборудования в соответствии с заданием заказчика



### Производство оборудования для чистых помещений:

- Ламинарные боксы
- Вытяжные шкафы
- Потолочные фильтроблоки

**САМПО**

194156, Санкт-Петербург,  
пр. Пархоменко, д.8  
тел./факс: (812) 550-41-41, 550-41-71  
[www.sampo.componet.ru](http://www.sampo.componet.ru)  
e-mail: [sampocom@mail.wplus.net](mailto:sampocom@mail.wplus.net)





**Учебный семинар АСИНКОМ  
«Правила GMP. Техника чистых помещений.  
Задачи и опыт внедрения»  
Москва, 9–11 апреля 2013 г.**

На семинаре будут рассмотрены актуальные вопросы внедрения правил GMP и техники чистых помещений, в том числе:

- ГОСТ Р 52249–2009 (правила GMP), стандарты по качеству и документации;
- стандарты на чистые помещения;
- проектирование и монтаж производств с чистыми помещениями;
- конструкции чистых помещений;
- системы вентиляции и кондиционирования;
- производство субстанций;
- производство стерильных лекарственных средств;
- производство нестерильных лекарственных средств;
- приборы контроля чистоты воздуха и жидкостей, методы испытаний чистых помещений;
- подготовка воды;
- чистота воздуха в больницах;
- аттестация (валидация) процессов, оборудования и производств на соответствие требованиям GMP и другие актуальные вопросы.

Программа семинара прилагается.

Семинар проводят специалисты, имеющие многолетний опыт разработки нормативных документов, проектирования и строительства предприятий в области медицины, фармацевтической, электронной промышленности и аттестации (аудита) производств на соответствие требованиям GMP и стандартов на чистые помещения.

*Участникам семинара будут выданы:*

- книга А.Е. Федотова «Основы GMP»;
- книга А.Е. Федотова «Производство стерильных лекарственных средств»;
- ГОСТ Р 52249–2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств»;
- материалы к лекциям;
- журналы «Технология чистоты».

Стоимость участия одного человека 21 600 руб., без НДС (АСИНКОМ работает по УСН).

Оплата производится в Общероссийскую общественную организацию АСИНКОМ:

ИНН/КПП 7743050702/774301001

р/с 40703810300012002229

в ОАО «УРАЛСИБ»

к/с 30101810100000000787

БИК 044525787

Счет или договор высылаются по запросу.

*Заявку на участие* просим направлять по факсу 8 (495) 787-03-12 или электронной почте [mail@asincom.info](mailto:mail@asincom.info). В заявке следует указать фамилию, имя, отчество (полностью), занимаемую должность, контактный телефон, факс и электронную почту.

*Место проведения* семинаров: Москва, ул. К. Цеткин, 4, Институт «Биохиммаш», (станция метро «Войковская»). Схема проезда высылается после оплаты.

При отказе от участия в семинаре после 30.03.2013 г. оплаченная сумма не возвращается.

**Конференция «Требования GMP к стерильным лекарственным средствам».**  
**Презентация книги А.Е.Федотова «Производство стерильных лекарственных средств».**  
**2 апреля 2013 г. Информация на сайте АСИНКОМ [www.asincom.info](http://www.asincom.info)**

*Другие мероприятия на 2013 г.*

№	Название семинара	Дата проведения	Стоимость
1	Семинар-практикум «Проектирование, монтаж и испытания (аттестация) чистых помещений»	10–11 апреля	14 800 руб.
2	Семинар «Правила GMP и техника чистых помещений»	24–26 сентября	21 600 руб.
3	Выездные семинары «Правила GMP и техника чистых помещений» на предприятия (два три дня, численность аудитории не ограничивается)	По согласованию	150 000 руб. (два дня без проезда и проживания)

Программу семинара см. на интернет-странице АСИНКОМ [www.asincom.info](http://www.asincom.info)



# ООО «ИНВАР-ПРОЕКТ»

Действует с 1991 г.

## Чистые помещения и Правила GMP

*Основные направления деятельности:*

- **Проектирование** производств с чистыми помещениями;
- **Монтаж** чистых помещений и сдача объектов «под ключ»;
- **Аттестация** проектов, чистых помещений и оборудования;
  - **Поставка** приборов, материалов и оборудования;
  - **Обучение** специалистов



Деятельность фирмы основана на национальных и международных стандартах, в том числе GMP. Это необходимое условие для конкурентоспособности продукции как на внутреннем, так и на внешнем рынках. Фирма сотрудничает с ведущими отечественными и зарубежными специалистами.

**В состав фирмы входит испытательная лаборатория чистых помещений**, выполняющая аттестацию чистых помещений и оборудования по всему комплексу параметров в построенном, оснащем и эксплуатируемом состоянии.

Наш принцип - соответствие мировому уровню. Сотрудники фирмы участвуют в сертификации производств и помещений на соответствие требованиям GMP и международных стандартов.



127299, Россия, г. Москва, ул. Клары Цеткин, 4.

Тел./факс: +7 499 156 2898, +7 495 777 7231

E-mail: [invar@mail.cnt.ru](mailto:invar@mail.cnt.ru) [www.invar-project.ru](http://www.invar-project.ru)



ОГРАЖДАЮЩИЕ КОНСТРУКЦИИ ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

ПРОИЗВОДСТВО И ИНЖИНИРИНГ ОГРАЖДАЮЩИХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

## антибактериальное покрытие



ВОЗДУХОРАСПРЕДЕЛИТЕЛИ

ЛАМИНАРНОЕ ПОЛЕ

ОБРАМЛЯЮЩИЕ ЭЛЕМЕНТЫ

ГЕРМЕТИЧНЫЕ СТЕНОВЫЕ ПАНЕЛИ

ВОЗДУХОЗАБОРНЫЕ ПАНЕЛИ

сертифицировано

ЗАО "АСП-Инжиниринг"

Мартыновский пер, д. 2/14, корп. 2, г. Москва, 109004. Тел.: +7(495)223-07-45

[www.al-sp.ru](http://www.al-sp.ru)